

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Terbinafină Slavia 250 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține terbinafină 250 mg sub formă de clorhidrat de terbinafină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate plate, de culoare albă până la alb-gălbuie, cu diametrul de 11 mm.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

- onicomicoze (infecții fungice ale unghiei) determinate de fungi dermatofiți;
- tinea capitis;
- infecții fungice cutanate cum sunt: tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis și infecții cutanate determinate de genul *Candida* (de exemplu *Candida albicans*), în care tratamentul oral este considerat adecvat, având în vedere localizarea, severitatea și întinderea infecției.

Tratamentul pe cale orală cu terbinafină nu este eficace în pitiriazis versicolor. Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale locale, de exemplu recomandările naționale cu privire la utilizarea și prescrierea corectă a medicamentelor antimicrobiene.

4.2 Doze și mod de administrare

Durata tratamentului variază în funcție de indicație și de severitatea infecției.

Adulți

Doza recomandată este de 250 mg terbinafină (un comprimat Terbinafină Slavia), o dată pe zi.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date în ceea ce privește administrarea produsului la copii cu vârsta sub 2 ani (de obicei <12 kg).

Copii cu greutate >40 kg: doza recomandată este de 250 mg terbinafină (un comprimat Terbinafină Slavia), o dată pe zi.

Infecții cutanate

Durata recomandată a tratamentului:

- tinea pedis (interdigitală, plantară): 2-6 săptămâni;
- tinea corporis, cruris: 2-4 săptămâni;
- candidoză cutanată: 2-4 săptămâni.

Remisia completă a semnelor și simptomelor de infecție poate să apară abia după câteva săptămâni de la vindecarea micozei.

Infecții ale părului și scalpului

Durata de tratament recomandată:

- tinea capitis: 4 săptămâni.

Onicomicoze

La majoritatea pacienților, durata tratamentului este de 6-12 săptămâni.

Onicomicoza la nivelul mâinilor

În majoritatea cazurilor, pentru infecțiile unghiilor de la mâini, sunt suficiente 6 săptămâni de tratament.

Onicomicoza la nivelul picioarelor

În majoritatea cazurilor, în infecțiile unghiilor de la picioare, sunt suficiente 12 săptămâni de tratament.

Unii pacienți, cu o creștere lentă a unghiilor, pot necesita un tratament mai îndelungat. Efectul terapeutic optim se observă după câteva luni de la vindecarea micozei și întreruperea tratamentului. Acesta este legat de perioada necesară pentru creșterea unghiei sănătoase.

Informații suplimentare privind populațiile speciale

Pacienți vârstnici

Nu sunt dovezi care să ateste că pacienții vârstnici ar necesita doze diferite sau prezintă reacții adverse diferite comparativ cu pacienții mai tineri. Dacă se recomandă administrarea terbinafinei la pacienții din acest grup de vârstă, trebuie avută în vedere posibilitatea unei insuficiențe hepatice sau renale în antecedente (vezi pct. 4.4).

Insuficiența renală

Utilizarea Terbinafină Slavia comprimate nu a fost adecvat studiată la pacienții cu insuficiență renală și, de aceea, nu este recomandată utilizarea sa la această categorie de populație (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2)

Insuficiența hepatică

Terbinafină Slavia comprimate nu este recomandat pentru pacienții cu tulburare hepatică acută sau cronică (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la terbinafină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Afecțiuni hepatice acute sau cronice.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Funcția hepatică

Terbinafină Slavia comprimate nu este recomandat la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice sau active.

Înainte de

prescrierea Terbinafină Slavia, trebuie evaluată boala hepatică pre-existentă. La pacienții cu sau fără boală hepatică pre-existentă, poate să apară hepatotoxicitatea. S-au raportat cazuri foarte rare de insuficiență hepatică severă (unele cu evoluție letală sau care necesită transplant hepatic) la pacienții tratați cu Terbinafină Slavia comprimate. În majoritatea cazurilor de insuficiență hepatică, pacienții prezentau afecțiuni

sistemice de bază grave și asocierea cauzală cu administrarea Terbinafină Slavia comprimate a fost neclară (vezi pct. 4.8).

Pacienții cărora li s-a prescris Terbinafină Slavia trebuie atenționați să semnaleze imediat orice simptome inexplicabile, persistente, cum sunt greață, anorexie, oboseală, vărsături, durere în hipocondrul drept sau icter, urină închisă la culoare sau materii fecale decolorate. La pacienții care au aceste simptome, trebuie să se întrerupă administrarea orală de terbinafină și trebuie să se evalueze imediat funcția hepatică.

Efecte dermatologice

Foarte rar au fost raportate reacții adverse cutanate grave (de exemplu sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică) la pacienții care au primit Terbinafină Slavia comprimate. Tratamentul cu Terbinafină Slavia comprimate trebuie întrerupt dacă apare o erupție cutanată progresivă.

Efecte hematologice

La pacienții tratați cu Terbinafină Slavia comprimate s-au raportat cazuri foarte rare de discrazie (neutropenie, agranulocitoză, trombocitopenie, pancitopenie). Etiologia oricărei discrazii apărute la pacienții tratați cu Terbinafină Slavia comprimate trebuie evaluată și trebuie luată în considerare posibilitatea modificării schemei de tratament, inclusiv întreruperea tratamentului cu Terbinafină Slavia comprimate.

Funcția renală

Nu a fost studiată în mod adecvat utilizarea Terbinafină Slavia comprimate la pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei mai mic de 50 ml/min sau concentrația plasmatică a creatininei mai mare de 300 μ mol/l), și de aceea nu este recomandată (vezi pct. 5.2).

Interacțiuni cu alte medicamente

Studiile efectuate *in vivo* și *in vitro* au arătat că terbinafina inhibă metabolizarea mediată de CYP2D6. De aceea, pacienții care primesc tratament concomitent cu medicamente metabolizate predominant de CYP2D6, de exemplu anumite membre ale următoarelor clase de medicamente cum sunt antidepressive triciclice, β -blocante, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, antiaritmice (inclusiv clasa 1A, 1B și 1C) și inhibitori de monoaminoxidază (MAO) de tip B, trebuie urmăriți cu prudență, dacă medicamentul administrat concomitent are o fereastră terapeutică mică (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra terbinafinei

Clearance-ul plasmatic al terbinafinei poate fi accelerat de medicamente cu efect inductor enzimatic și poate fi inhibat de medicamente inhibitoare ale citocromului P-450.

Dacă este necesară administrarea concomitentă a acestor medicamente, doza de terbinafină trebuie ajustată corespunzător.

Cimetidina scade clearance-ul plasmatic al terbinafinei cu 30%, crescându-i concentrația plasmatică și, ca urmare, efectul.

Rifampicina crește clearance-ul plasmatic al terbinafinei cu 100%, scăzându-i concentrația plasmatică și, ca urmare, efectul.

Fluconazol a condus la creșterea C_{max} și ASC a terbinafinei cu 52%, respectiv 69%, din cauza inhibării atât a enzimei CYP2C9, cât și a enzimei CYP3A4. Creșterea similară a expunerii poate apărea când alte medicamente care inhibă CYP2C9 și CYP3A4, cum sunt ketoconazolul și amiodarona, sunt administrate concomitent cu terbinafina.

Efectul terbinafinei asupra altor medicamente

Conform rezultatelor studiilor efectuate *in vitro* și la voluntari sănătoși, terbinafina are un potențial neglijabil de inhibare sau creștere a clearance-ului plasmatic al majorității medicamentelor care sunt metabolizate prin

intermediul izoenzimelor citocromului P450 (de exemplu terfenadină, triazolam, tolbutamidă sau contraceptive orale), cu excepția celor metabolizate prin intermediul CYP2D6 (vezi mai jos).

Terbinafina nu interferează cu clearance-ul plasmatic al antipirinei (fenazonei) sau al digoxinei.

La pacientele la care s-a administrat terbinafină concomitent cu contraceptive orale, au fost raportate câteva cazuri de tulburări ale ciclului menstrual, deși frecvența acestor tulburări este în limitele frecvenței observate la pacientele la care se administrează numai contraceptive orale.

Terbinafina nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii fluconazolului. Ulterior, nu a existat nicio interacțiune clinic relevantă între terbinafină și posibile medicamente administrate concomitent, cum sunt cotrimoxazol (trimetoprim și sulfametoxazol), zidovudină sau teofilină.

Terbinafina poate să crească efectul sau concentrația plasmatică a următoarelor medicamente

Cafeina

Terbinafina scade clearance-ul plasmatic al cafeinei administrată intravenos, cu 21%.

Compuși metabolizați predominant prin intermediul CYP2D6

Studiile efectuate *in vivo* și *in vitro* au demonstrat că terbinafina inhibă metabolizarea mediată de izoenzima CYP2D6. Din acest motiv, este importantă monitorizarea pacienților cărora li se administrează medicamente metabolizate de aceste enzime, cum sunt: antidepressive triciclice (ADT), beta-blocante adrenergice, antiaritmice (incluzând clasa 1A, 1B și 1C), inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO) de tip B, datorită indicelui terapeutic îngust al acestora.

Terbinafina scade clearance-ul plasmatic al desipraminei cu 82%.

Terbinafina crește clearance-ul plasmatic al ciclosporinei cu 15%, putând să îi scadă concentrația plasmatică și, ca urmare, efectul.

În studiile la subiecți sănătoși caracterizați ca persoane care metabolizează extensiv dextrometorfanul (medicament antitusiv și substrat-probă CYP2D6), terbinafina a crescut raportul metabolic dextrometorfan/dextrorfan din urină de 16 până la 97 de ori, în medie. Astfel, terbinafina poate converti metabolizatorii extensivi ai CYP2D6 în metabolizatori cu status scăzut.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

La animale, studiile asupra funcției de reproducere și de toxicitate fetală nu sugerează apariția unor reacții adverse.

Deoarece nu sunt disponibile date clinice privind administrarea terbinafinei la femeile gravide, terbinafina nu trebuie administrată în timpul sarcinii decât dacă beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial la făt.

Alăptarea

Terbinafina se excretă în laptele matern; de aceea, nu se recomandă administrarea terbinafinei la mamele care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele tratamentului cu Lamisil comprimate asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care au amețeală ca o reacție adversă trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

În general, terbinafina este bine tolerată, reacțiile adverse fiind ușoare până la moderate și tranzitorii. Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul studiilor clinice sau după punerea pe piață a medicamentului.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare ($< 1/10000$): neutropenie, pancitopenie, agranulocitoză și trombocitopenie.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$): cefalee.

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$): tulburări ale gustului, incluzând pierderea gustului, în general reversibilă, care revine la normal la câteva săptămâni după întreruperea administrării substanței active. Au fost raportate cazuri foarte rare de tulburări persistente ale gustului, uneori ducând la scăderea aportului alimentar și pierdere semnificativă în greutate.

Foarte rare ($< 1/10000$): parestezie, hipoestezie, amețeli.

Tulburări acustice și vestibulare

Foarte rare ($< 1/10000$): vertij.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente ($\geq 1/10$): simptome gastro-intestinale (senzație de sațietate, pierderea apetitului alimentar, dispepsie, greață, dureri abdominale ușoare, diaree).

Tulburări hepatobiliare

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$): disfuncție hepatică gravă, incluzând icter, colestază și hepatită. În cazul apariției disfuncției hepatice, tratamentul cu terbinafină trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).

Foarte rare ($< 1/10000$): cazuri de insuficiență hepatică gravă (unele cu evoluție letală sau care necesită transplant hepatic). În majoritatea cazurilor de insuficiență hepatică, pacienții prezentau afecțiuni sistemice preexistente grave și asocierea cauzală cu administrarea terbinafinei a fost neclară.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente ($\geq 1/10$): reacții cutanate ușoare (erupție cutanată tranzitorie, urticarie).

Foarte rare ($< 1/10000$): reacții cutanate grave (sindrom Stevens-Johnsons, necroliză epidermică toxică, fotosensibilizare). Dacă apare erupție cutanată tranzitorie, tratamentul cu terbinafină trebuie întrerupt.

Cu frecvență necunoscută: erupții psoriaziforme sau exacerbarea psoriazisului. Reacții cutanate grave (de exemplu pustuloză exantematică acută generalizată).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente ($\geq 1/10$): artralgia și mialgia.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte rare ($< 1/10000$): oboseală.

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare ($< 1/10000$): manifestarea sau agravarea lupusului eritematos sistemic sau cutanat; reacții anafilactice, inclusiv edem angioneurotic.

Alte reacții adverse determinate de administrarea medicamentului provenite din raportări spontane de după punerea pe piață

Au fost identificate următoarele reacții adverse determinate de administrarea medicamentului, pe baza raportărilor spontane de după punerea pe piață. Acestea sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe. Deoarece aceste reacții sunt raportate voluntar de o populație cu dimensiuni incerte, nu este întotdeauna posibil să estimăm cu certitudine frecvența acestora.

Tulburări hematologice și limfatice: anemie.

Tulburări ale sistemului imunitar: reacție anafilactică, reacție similară bolii serului.

Tulburări vasculare: vasculită.

Tulburări ale sistemului nervos: anosmie, inclusiv anosmie permanentă, hiposmie.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: reacții de fotosensibilitate (de exemplu, fotodermatoză, reacție alergică de fotosensibilitate și erupție polimorfică la expunerea la lumină).

Tulburări gastro-intestinale: pancreatită.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: rabdomioliză.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: boală pseudo-gripală, pirexie.

Investigații diagnostice: valori crescute ale creatinin-fosfokinazei sanguine

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu terbinafină (doze până la 5 g). Principalele simptome sunt: cefalee, greață, dureri epigastrice și amețeală.

Abordarea terapeutică în supradozaj constă în principal în eliminarea substanței active, prin administrarea de cărbune activat, precum și în tratament simptomatic și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antifungice pentru uz sistemic, codul ATC: D01BA02.

Terbinafina este o alilamină, având un spectru larg de acțiune antifungică. La concentrații mici, terbinafina are efect fungicid asupra dermatofitelor, ciupercilor și anumitor fungi dimorfici.

Acțiunea împotriva levurilor este fungicidă sau fungistatică, în funcție de specie.

Acțiunea antifungică derivă din reducerea sintezei de ergosterol, componentă esențială a membranei celulare fungice. Terbinafina acționează prin inhibarea scualen-epoxidazei, intervenind într-o fază precoce din biosinteza ergosterolului fungic, aceasta ducând la un deficit de ergosterol și o acumulare intracelulară de scualen, toxic pentru microorganism, având ca rezultat moartea celulei fungice.

Administrată oral, terbinafina se concentrează la nivelul pielii, părului și unghiilor, la concentrații care asigură acțiunea fungicidă. Concentrații măsurabile ale substanței active persistă 15-20 de zile de la întreruperea tratamentului.

Terbinafina este utilizată în tratamentul infecțiilor fungice ale pielii și unghiilor, determinate de *Trichophyton* (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* și *Epidermophyton floccosum*.

Tabelul următor evidențiază concentrațiile minime inhibitorii (CMI) împotriva dermatofitelor.

Microorganism	CMI (μg/ml)
<i>Trichophyton rubrum</i>	0,001-0,15
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0,0001-0,05
<i>Trichophyton verrucosum</i>	0,001-0,006
<i>Trichophyton violaceum</i>	0,001-0,1
<i>Microsporum canis</i>	0,0001-0,1
<i>Epidermophyton floccosum</i>	0,001-0,05

Terbinafina nu este foarte eficace împotriva mai multor levuri din speciile de *Candida*.

Tratamentul oral cu terbinafină, în contrast cu tratamentul local de terbinafină, nu are niciun efect în tratamentul Pityriasis (Tinea) versicolor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală terbinafina este bine absorbită (>70%) și biodisponibilitatea absolută a terbinafinei, ca rezultat al metabolizării la primul pasaj hepatic, este de aproximativ 50%. Administrarea unei doze orale unice de 250 mg terbinafină atinge o concentrație plasmatică maximă de 0,97 μg/ml în 2 ore de la administrare. Comparativ cu doza unică, la starea de echilibru, concentrația plasmatică maximă a terbinafinei a fost în medie cu 25% mai mare, iar aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a crescut de 2,3 ori. Biodisponibilitatea după administrarea orală a terbinafinei este afectată moderat de alimente (o creștere a ASC de mai puțin de 20%), dar nu suficient încât să necesite ajustarea dozei.

Terbinafina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (99%). Difuzează rapid în derm și se concentrează în stratul cornos lipofil, fiind excretată în sebum, atingând astfel concentrații mari în foliculii piloși ai firului de păr, păr și la nivelul pielii bogate în glande sebacee.

Există, de asemenea, dovezi că terbinafina se distribuie în patul unghial încă din primele săptămâni de la începerea tratamentului.

Terbinafina este metabolizată rapid și în proporție mare de cel puțin șapte izoenzyme CYP, cu contribuții majore din partea CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 și CYP2C19. Principalele căi de metabolizare sunt: N-dezalchilarea, la N central, oxidarea grupurilor metil ale catenei laterale și formarea de dihidrodioli. Prin biotransformare, rezultă metaboliți fără acțiune antifungică, care sunt excretați în cea mai mare parte prin urină; peste 70% din doză se regăsește în urină, în principal sub formă de metaboliți.

Excreția se face în două faze: una de distribuție, cu un timp de înjumătățire plasmatică de 4,6 ore și una de eliminare, cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 17 ore.

Studiile farmacocinetice efectuate cu doză unică, la pacienții cu insuficiență renală (clearance al creatininei <50ml/min) sau cu afecțiune hepatică pre-existentă au arătat că terbinafina poate avea clearance-ul plasmatic redus cu până la 50%.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile pe termen lung (până la un an) efectuate la șobolan și câine, cu doze de aproximativ 100 mg terbinafină/kg pe zi, nu s-au observat efecte toxice marcate la nici una din specii. La doze mari, ficatul și probabil și rinichii au fost identificate ca potențiale organe țintă.

Într-un studiu de carcinogeneză efectuat la șoarece pe o perioadă de doi ani, nu s-au observat formațiuni neoplazice sau alte anomalii, care să fie atribuite tratamentului, la doze de până la 130 mg terbinafină/kg și zi la masculi și 156 mg terbinafină/kg și zi la femele. Într-un studiu de carcinogeneză efectuat la șobolan pe perioadă de doi ani, la masculi, s-a observat o creștere a incidenței tumorilor hepatice, la doze maxime de 69 mg terbinafină/kg și zi. S-a demonstrat că modificările care pot fi asociate cu proliferarea peroxizomului sunt specifice speciei, deoarece ele nu au fost observate în studiile de carcinogeneză efectuate la șoarece sau în alte studii la șoarece, câine sau maimuță.

În cursul studiilor cu doze mari efectuate la maimuță, s-au observat tulburări de refracție la nivelul retinei la dozele cele mai mari (doza fără efect toxic, 50 mg terbinafină/kg). Aceste tulburări au fost asociate cu prezența metabolitului terbinafinei în țesutul ocular și au dispărut după întreruperea tratamentului. Ele nu au fost asociate cu modificări histologice.

O baterie de teste standard de genotoxicitate *in vivo* și *in vitro* nu a evidențiat potențial mutagen sau clastogen.

În studiile la șobolan sau iepure, nu s-au observat reacții adverse asupra fertilității sau a altor parametri ai funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Amidon de porumb
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Hipromeloză
Talc
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 7 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Slavia Pharm S.R.L.
B-dul Theodor Pallady, nr. 44 C,
Sect. 3, 032266, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7645/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2017

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.