

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Terbinafină Arena 250 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține terbinafină 250 mg, sub formă de clorhidrat de terbinafină 281,28 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate oblongi, de culoare albă, prevăzute cu linie mediană pe ambele fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- onicomicoze (infecții fungice ale unghiilor, sensibile la terbinafină), provocate de dermatofiți;
- tinea capitis
- infecții fungice cutanate, cum sunt tinea corporis, tinea cruris și 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 eficient împotriva pitiriazis versicolor. Trebuie ținut cont de ghidurile oficiale locale, de exemplu recomandările naționale cu privire la utilizarea și prescrierea corectă a medicamentelor antimicrobiene.

4.2 Doze și mod de administrare

Terbinafină Arena 250 mg este destinat administrării orale.

Durata tratamentului depinde de tipul și severitatea infecției.

Adulți:

Doza recomandată este de 250 mg zilnic.

Infecții cutanate

Durata recomandată a tratamentului:

- tinea pedis (interdigitală, plantară): 2-6 săptămâni;
- tinea corporis, cruris: 2-4 săptămâni;
- candidoză cutanată: 2-3 săptămâni;

Remisiunea 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 între 6–12 săptămâni.

Onicomicoza unghiilor de la mâini: în majoritatea cazurilor este suficient un tratament de 6 săptămâni.

Onicomicoza unghiilor picioarelor: în majoritatea cazurilor este suficient un tratament de 12 săptămâni, deși unii pacienți pot necesita un tratament de până la 6 luni.

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.

Se recomandă menținerea zonelor infectate uscate și aerisite și schimbarea zilnică a îmbrăcăminte care este în contact cu zona/zonile infectate.

Copii și adolescenți sub 18 ani:

Există o experiență clinică limitată a administrării orale a terbinafinei la copii și adolescenți sub 18 ani, prin urmare nu se recomandă la aceștia.

Vârstnici

Nu există dovezi care să ateste că pacienții vârstnici ar necesita doze diferite. Atunci când se prescrie Terbinafină Arena 250 mg la pacienții din acest grup de vârstă, trebuie luată în considerare posibilitatea unei insuficiențe hepatice sau renale pre-existente (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu afecțiuni renale

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul la creatinină sub 50 ml/min sau creatinina serică peste 300 μmol/l) este necesară reducerea la jumătate a dozei normale.

Pentru pacienții cu afecțiuni hepatice

La pacienții cu afecțiuni hepatice acute sau cronice nu se recomandă administrarea terbinafinei. Înainte de inițierea tratamentului cu terbinafină, trebuie evaluată funcția hepatică. La pacienții cu sau fără afectare hepatică pre-existentă, poate să apară hepatotoxicitate.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- boli hepatice severe;
- boli renale severe.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de administrarea de Terbinafină Arena 250 mg trebuie evaluată funcția hepatică bazală.

Hepatotoxicitatea poate să apară la pacienții cu sau fără disfuncție hepatică pre-existentă. La pacienții cu afecțiuni hepatice ușoare Terbinafină Arena 250 mg trebuie administrată cu precauție. Rar, au fost relatate cazuri de coleastăz și hepatită, acestea survenind de obicei în primele 2 luni de la începerea tratamentului. Dacă un pacient prezintă semne sau simptome sugestive de disfuncție hepatică cum ar fi prurit, senzație de greutate inexplicabilă, anorexie sau astenie, sau icter, vărsături, oboseală, dureri abdominale sau urină de culoare închisă, scaun decolorat, trebuie verificată funcția hepatică și tratamentul trebuie întrerupt (a se vedea pct. 4.8. *Efecte adverse*).

Studii de farmacocinetică cu doză unică la pacienții cu afecțiuni hepatice pre-existente au arătat că epurarea terbinafinei poate fi redusă până la 50% (vezi pct 5.2 *Proprietăți farmacocinetice*).

Eficacitatea tratamentului cu terbinafină la pacienți cu afecțiuni hepatice acute sau cronice nu a fost studiată în studii clinice prospective, astfel că terbinafina nu trebuie recomandată.

La pacienții cu psoriazis terbinafina trebuie folosită cu precauție, deoarece au fost relatate cazuri rare de agravare a psoriazisului.

Pacienții aflați în tratament cu terbinafină care dezvoltă febră sau dureri în gât trebuie examinați pentru depistarea unor posibile reacții hematologice.

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.

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 contraceptivele 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 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: antidepresive triciclice (ADT), beta-blocante adrenergice, antiaritmice (incluzând clasa 1A, 1B și 1C), inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai monoaminoxidazei (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.

Au fost raportate, în rare cazuri, la pacienții cărora li se administrează concomitent warfarină, modificări ale INR și/sau ale timpului de protrombină.

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

Terbinafină Arena 250 mg nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

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: neutropenie, agranulocitoză și trombocitopenie.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee.

Mai puțin frecvente: tulburări ale gustului, incluzând pierderea gustului, în general reversibilă, care revine la normal la câteva săptămâni după întreruperea administrării -

Au fost raportate cazuri foarte rare de tulburări persistente ale gustului, uneori ducând la scăderea aportului alimentar și pierdere semnificativă în greutate.

Rare: parestezie, hipoestezie, amețeli.

Tulburări acustice și vestibulare

Foarte rare: vertij.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: simptome gastro-intestinale (senzație de sațietate, pierderea apetitului alimentar, dispepsie, greață, dureri abdominale ușoare, diaree).

Tulburări hepatobiliare

Rare: disfuncție hepatică gravă, incluzând icter, colestază și hepatită. În cazul apariției disfuncției hepatice, tratamentul cu terbinafină trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).

Foarte rare: 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: reacții cutanate ușoare (erupție cutanată tranzitorie, urticarie).

Foarte rare: 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: artralgia și mialgia.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Rare: stare generală de rău.
Cu frecvență necunoscută: oboseală.

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: manifestarea sau agravarea lupusului eritematos sistemic sau cutanat; reacții anafilactice, inclusiv edem angioneurotic.

Tulburări psihice

Foarte rare: depresie și anxietate.

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 (de până la 5 g). Principalele simptome sunt: cefalee, greață, dureri epigastrice și amețelă.

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj constă mai întâi în eliminarea substanței active, în principal prin administrarea de cărbune activat și tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antifungice de 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. Concentrațiile măsurabile ale substanței active persistă 15-20 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 scoate în evidență nivelul concentrațiilor 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

Terbinafina nu este foarte eficace împotriva mai multor levuri din speciile de Candida. Tratatamentul 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 afecțiuni hepatice pre-existente 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

Amidon glicolat de sodiu tip A
Celuloză microcristalină
Hipromeloză
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC /Al transparent a 14 comprimate
Cutie cu 2 blistere din PVC /Al transparent a câte 14 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ARENA GROUP S.A.
Str. Ștefan Mihăileanu, Nr. 31, Etaj 1, Ap. 1
Sector 2, București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9134/2016/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2006
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2016

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