SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ONYCHOMED 250 mg

tablety

1. KVALITATÍVNE a KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 281,25 mg terbinafíniumchloridu, čo zodpovedá 250 mg terbinafínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

1. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biela, okrúhla, plochá tableta s deliacou ryhou na jednej strane tablety s priemerom 10,5 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

1. KLINICKÉ ÚDAJE
   1. Terapeutické indikácie

Mykotické infekcie kože a nechtov vyvolané hubami rodu Trichophyton (napr. T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. violaceum), Microsporum canis a Epidermophyton floccosum.

* Perorálny terbinafín je indikovaný pri liečbe tineí (tinea corporis, tinea cruris a tinea pedis), kde sa perorálna liečba považuje za vhodnú vzhľadom na miesto, závažnosť a rozsah infekcie.
* Perorálny terbinafín je indikovaný pri liečbe onychomykózy.

Je potrebné brať do úvahy lokálne usmernenia týkajúce sa rezistencie, vhodného používania a predpisovania antifungálnych látok.

* 1. Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

*Dospelí*

250 mg raz denne.

Trvanie liečby sa líši podľa indikácie a podľa závažnosti infekcie.

Kožné infekcie

Pravdepodobné trvanie liečby:

Tinea pedis (interdigitálny, plantárny/mokasínový typ): 2 – 6 týždňov

Tinea corporis: 4 týždne

Tinea cruris: 2 – 4 týždne

Onychomykóza

U väčšiny pacientov liečba trvá 6 týždňov až 3 mesiace. Liečba kratšia ako 3 mesiace sa predpokladá u pacientov s infekciou nechtov rúk, s infekciou nechtov nôh okrem infekcie palca a u pacientov v mladom veku. Pri liečbe infekcií nechtov na palcoch nôh zvyčajne postačuje 3-mesačná liečba, hoci niektorí pacienti potrebujú liečbu 6-mesačnú a dlhšiu. Slabé vyrastanie nechta počas prvých týždňov liečby umožňuje identifikovať pacientov, u ktorých je nutná dlhšia liečba.

Úplný ústup všetkých príznakov infekcie môže nastať až o niekoľko týždňov po mykologickej liečbe.

*Pediatrická populácia*

Vzhľadom k obmedzeným údajom používania terbinafínu u detí sa jeho používanie v tejto populácii neodporúča.

*Starší pacienti*

Nie sú dôkazy o tom, že by podávanie starším pacientom vyžadovalo odlišné dávkovanie, alebo že by nežiaduce účinky boli iné než u mladších pacientov. U tejto vekovej skupiny treba zvážiť možné poškodenie funkcií pečene alebo obličiek (pozri časť 4.4).

Ďalšie informácie pre osobitné skupiny pacientov

Poruchy funkcie pečene

Tablety ONYCHOMED sa neodporúčajú u pacientov s chronickým alebo aktívnym ochorením pečene (pozri časť 4.4).

Poruchy funkcie obličiek

Použitie perorálneho terbinafínu nebolo adekvátne skúmané u pacientov s poškodením obličiek, a preto sa u nich neodporúča (pozri časť 4.4 a časť 5.2).

Spôsob podávania

Perorálne použitie. Tablety je potrebné zapiť vodou a užívať ich každý deň v rovnakom čase. Tablety môžu byť užívané s jedlom alebo bez jedla.

* 1. Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

* 1. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Funkcia pečene

Použitie tabliet ONYCHOMED sa neodporúča u pacientov s chronickým alebo aktívnym ochorením pečene. Pred predpísaním tabliet s terbinafínom sa má vyhodnotiť už prítomné ochorenie pečene.

Hepatotoxicita sa môže vyskytnúť u pacientov s už prítomným ochorením pečene alebo bez neho. Preto je odporúčané pravidelné sledovanie pečeňových testov (po 4 – 6 týždňoch liečby). ONYCHOMED má byť v prípade elevácie pečeňových testov okamžite vysadený.

U pacientov liečených perorálnym terbinafínom boli hlásené veľmi zriedkavé prípady závažného zlyhania pečene (niektoré sa skončili smrťou alebo si vyžiadali transplantáciu pečene). Vo väčšine prípadov zlyhania pečene mali pacienti vážne systémové základné ochorenie a príčinná súvislosť s užitím perorálneho terbinafínu bola neistá (pozri časť 4.8).

Pacientov, ktorým sa predpíšu tablety ONYCHOMED, je potrebné upozorniť, aby lekárovi okamžite hlásili akékoľvek príznaky naznačujúce dysfunkciu pečene, ako sú pruritus, nevysvetliteľná, pretrvávajúca nauzea, znížená chuť do jedla, anorexia, žltačka, vracanie, únava, abdominálna bolesť alebo tmavý moč či svetlá stolica. Pacienti s takýmito prejavmi majú ukončiť užívanie perorálneho terbinafínu a okamžite sa má vyšetriť funkcia ich pečene.

Funkcia obličiek

U pacientov s poruchou renálnych funkcií (klírens kreatinínu nižší ako 50 ml/min alebo sérový kreatinín vyšší ako 300 μmol/l) nebolo používanie terbinafínu adekvátne skúmané, a preto sa jeho podávanie neodporúča (pozri časť 5.2).

Dermatologické účinky

Závažné kožné reakcie (napr. Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza) boli u pacientov užívajúcich perorálny terbinafín hlásené veľmi zriedkavo. Ak dôjde ku vzniku progredujúcej vyrážky, liečba tabletami ONYCHOMED sa má prerušiť.

ONYCHOMED je potrebné užívať s opatrnosťou u pacientov s pre-existujúcou psoriázou, lebo boli hlásené veľmi zriedkavé prípady exacerbácie psoriázy.

ONYCHOMED má byť používaný s opatrnosťou u pacientov s lupus erythematosus. Boli hlásené veľmi zriedkavé prípady lupus erythematosus.

Hematologické účinky

U pacientov liečených perorálnym terbinafínom boli hlásené veľmi zriedkavé prípady krvných abnormalít (neutropénia, agranulocytóza, trombocytopénia, pancytopénia). Etiológia akýchkoľvek krvných abnormalít, ktoré sa vyskytujú u pacientov liečených perorálnym terbinafínom, sa má zhodnotiť a je potrebné zvážiť možnú zmenu liečebného režimu, vrátane ukončenia liečby ONYCHOMEDOM.

* 1. Liekové a iné interakcie

Účinok iných liekov na terbinafín

Plazmatický klírens terbinafínu môžu urýchliť liečivá, ktoré indukujú metabolizmus a spomaliť ho môžu liečivá, ktoré inhibujú cytochróm P450. V prípade súbežného užívania takýchto liečiv je potrebné upraviť dávkovanie ONYCHOMEDU.

Nasledujúce liečivá môžu zosilniť účinok terbinafínu alebo zvýšiť jeho plazmatickú koncentráciu:

Cimetidín znížil klírens terbinafínu o 33 %.

Flukonazol zvýšil Cmax a AUC terbinafínu o 52 % resp. 69 % vďaka inhibícii enzýmov CYP2C9 a CYP3A4. Podobné zvýšenie expozície sa môže vyskytnúť, ak sa spolu s terbinafínom podajú iné liečivá inhibujúce CYP2C9 a CYP3A4, ako sú ketokonazol a amiodaron.

Nasledujúce liečivá môžu zoslabiť účinok terbinafínu alebo znížiť jeho plazmatickú koncentráciu:

Rifampicín zvýšil klírens terbinafínu o 100 %.

Účinok terbinafínu na iné lieky

Terbinafín môže zosilniť účinok nasledujúcich liečiv alebo zvýšiť ich plazmatickú koncentráciu:

Kofeín - terbinafín znížil klírens intravenózne podávaného kofeínu o 21 %.

Látky metabolizované prevažne prostredníctvom CYP2D6 – štúdie in vitro a in vivo ukázali, že terbinafín inhibuje metabolizmus sprostredkovaný CYP2D6. Toto zistenie môže mať klinický význam pre pacientov prijímajúcich látky, ktoré sú metabolizované prevažne prostredníctvom CYP2D6, napr.  určité lieky z nasledujúcich skupín: tricyklické antidepresíva (TCA), betablokátory, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), antiarytmiká (vrátane triedy 1A, 1B a 1C) a inhibítory monoaminooxidázy (MAOI) typu B, najmä ak majú úzke terapeutické rozmedzie (pozri časť 4.4).

Terbinafín znížil klírens dezipramínu o 82 %.

V štúdiách na zdravých dobrovoľníkoch charakterizovaných ako rýchli metabolizéry dextrometorfánu (antitusická látka a CYP2D6 skúšobný substrát), terbinafín zvýšil metabolický pomer dextrometorfán/dextrofán v moči 16 až 97-krát v priemere. Terbinafín tak môže premeniť silných CYP2D6 metabolizérov (genotyp) na slabých metabolizérov (fenotyp).

Terbinafín môže zoslabiť účinok nasledujúcich liečiv alebo znížiť ich plazmatickú koncentráciu:

Terbinafín zvýšil klírens cyklosporínu o 15 %.

Informácie o iných liečivách súčasne používaných s ONYCHOMEDOM so žiadnou alebo len zanedbateľnou interakciou

Štúdie in vitro a u zdravých dobrovoľníkov ukázali, že terbinafín má bezvýznamný potenciál inhibovať alebo indukovať klírens väčšiny liečiv, ktoré sú metabolizované prostredníctvom iných enzýmov cytochrómu P450 (napr.  tolbutamid, terfenadín, triazolam, perorálne kontraceptíva) s výnimkou tých, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP2D6 (pozri nižšie).

Terbinafín neovplyvňuje klírens antipyrínu alebo digoxínu.

Nebol zaznamenaný žiadny vplyv terbinafínu na farmakokinetiku flukonazolu. Ďalej sa nezaznamenali žiadne klinicky významné interakcie medzi terbinafínom a potenciálne súbežne podávaným kotrimoxazolom (trimetoprim a sulfametoxazol), zidovudínom alebo teofylínom.

U pacientok, ktoré súčasne s terbinafínom užívali perorálne kontraceptíva, boli hlásené prípady porúch menštruačného cyklu (intermenštruačné krvácanie a nepravidelný cyklus), avšak výskyt týchto porúch zostáva v rozsahu ako u pacientok užívajúcich hormonálnu antikoncepciu samotnú.

U pacientov užívajúcich terbinafín súčasne s warfarínom boli hlásené zriedkavé prípady zmien INR a/alebo protrombínového času.

* 1. Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie fetálnej toxicity u zvierat nenaznačujú žiadne nežiaduce účinky. Pretože klinické skúsenosti s gravidnými ženami užívajúcimi terbinafín sú veľmi obmedzené, terbinafín sa nemá používať v gravidite, pokiaľ prínos liečby pre matku nie je väčší ako možné riziko pre plod.

Dojčenie

Terbinafín prechádza do materského mlieka, preto matky nemajú užívať terbinafín počas dojčenia.

Fertilita

Štúdie fetálnej toxicity a fertility na zvieratách nenaznačujú žiadne nežiaduce účinky.

* 1. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch liečby perorálnym terbinafínom na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, ktorí pociťujú ako nežiaduci účinok závrat, sa majú vyhýbať vedeniu vozidiel alebo obsluhe strojov.

* 1. Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú väčšinou mierne až stredne závažné a prechodné. V klinických štúdiách a počas postmarketingového sledovania sa zaznamenali nasledujúce nežiaduce účinky.

Nežiaduce účinky sú usporiadané podľa frekvencie výskytu podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), menej časté (≥1/1 000 až <1/100), zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000), veľmi zriedkavé (<1/10 000), neznáme (z dostupných údajov) zahŕňajúce jednotlivé prípady.

|  |  |
| --- | --- |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | |
| Veľmi zriedkavé | Neutropénia, agranulocytóza, trombocytopénia |
| Neznáme | Anémia, pancytopénia |
| Poruchy imunitného systému | |
| Veľmi zriedkavé | Anafylaktoidná reakcia (vrátane angioedému), kožný a systémový lupus erythematosus |
| Neznáme | Anafylaktická reakcia, reakcia podobná sérovej chorobe |
| Poruchy metabolizmu a výživy | |
| Veľmi časté | Znížená chuť do jedla |
| Psychické poruchy | |
| Neznáme | Úzkosť a depresívne symptómy sekundárne k poruche chuti |
| Poruchy nervového systému | |
| Časté | Bolesť hlavy |
| Menej časté | Poruchy vnímania chuti vrátane straty chuti, ktorá zvyčajne vymizne po vysadení lieku. Boli hlásené ojedinelé prípady prolongovaných porúch vnímania chuti, niekedy vedúce k zníženiu príjmu potravy a výraznému úbytku telesnej hmotnosti. |
| Zriedkavé | Parestézia, hypoestézia, závrat |
| Neznáme | Strata čuchu vrátane trvalej anosmie, hyposmie |
| Poruchy ucha a labyrintu | |
| Veľmi zriedkavé | Vertigo |
| Neznáme | Hypoakúzia, poruchy sluchu, tinitus |
| Poruchy ciev | |
| Neznáme | Vaskulitída |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | |
| Veľmi časté | Gastrointestinálne symptómy (pocit plnosti, strata chuti do jedla, dyspepsia, nauzea, abdominálna bolesť, diarea) |
| Neznáme | Pankreatitída |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | |
| Zriedkavé | Prípady závažnej hepatálnej dysfunkcie, vrátane zlyhania pečene, zvýšenie pečeňových enzýmov, žltačky, cholestázy a hepatitídy. Ak dôjde k vzniku hepatálnej dysfunkcie, liečba ONYCHOMEDOM sa má prerušiť (pozri tiež časť 4.4). Boli hlásené veľmi zriedkavé prípady závažného zlyhania pečene (niektoré sa skončili smrťou alebo si vyžiadali transplantáciu pečene). Vo väčšine prípadov zlyhania pečene mali pacienti vážne systémové základné ochorenie a príčinná súvislosť s užitím terbinafínu bola neistá. |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | |
| Veľmi časté | Menej závažné formy kožných reakcií (vyrážka, urtikária) |
| Veľmi zriedkavé | Závažné kožné reakcie (napr. multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza)  Fotosenzitivita (napr. fotodermatóza, fotosenzitívna alergická reakcia a polymorfná svetelná erupcia)  Alopécia  Ak dôjde k vzniku progredujúcej vyrážky, liečbu ONYCHOMEDOM treba prerušiť. |
| Neznáme | Vyrážka podobná psoriáze alebo exacerbácia psoriázy.  Závažné kožné reakcie (napr. akútny generalizovaný pustulózny exantém (AGEP)). |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | |
| Veľmi časté | Muskuloskeletálne reakcie (artralgia, myalgia). |
| Neznáme | Rabdomyolýza |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | |
| Zriedkavé | Nepokoj |
| Neznáme | Únava  Príznaky podobné chrípke, horúčka |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | |
| Neznáme | Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi |

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

* 1. Predávkovanie

Bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania (pri dávke až do 5 g), ktoré vyvolalo bolesť hlavy, nauzeu, epigastrickú bolesť a závrat.

Odporúčaná liečba predávkovania pozostáva z eliminácie liečiva, predovšetkým podávaním aktívneho uhlia a poskytnutím symptomatickej podpornej terapie, ak je to potrebné.

1. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI
   1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotiká na dermatologické použitie, Antimykotiká na systémové použitie, ATC kód: D01BA02

Terbinafín je alylamín so širokým spektrom antifungálnej účinnosti. V nízkych koncentráciách má terbinafín fungicídny účinok proti dermatofytom, plesniam a dimorfným hubám. Jeho účinok na kvasinky je fungicídny alebo fungistatický, v závislosti od ich druhu.

Terbinafín špecifickým spôsobom narúša v hubách biosyntézu sterolov vo včasnom štádiu. To vedie k nedostatku ergosterolu a hromadeniu skvalénu v bunkách, čo má za následok uhynutie hubových buniek. Účinok terbinafínu je založený na inhibícii skvalénepoxidázy v bunkovej stene húb. Enzým skvalénepoxidáza nesúvisí so systémom cytochrómu P450.

Perorálne podávaný terbinafín sa koncentruje v koži v hladinách potrebných pre fungicídnu činnosť.

* 1. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní je terbinafín dobre absorbovaný (> 70 %) a absolútna biodostupnosť terbinafínu ako výsledok prvého priechodu pečeňou (first-pass metabolism) je cca 50 %. Jednotlivá perorálna dávka 250 mg terbinafínu poskytovala priemernú maximálnu plazmatickú koncentráciu 1,30 μg/ml v priebehu 1,5 hodiny po podaní. V ustálenom stave v porovnaní s jednotlivou dávkou je maximálna koncentrácia terbinafínu priemerne o 25 % vyššia a plazmatická AUC sa zvýšila o faktor 2,3. Zo zvýšenia plazmatickej AUC je možné vypočítať efektívny polčas cca 30 hodín. Biodostupnosť terbinafínu je mierne ovplyvnená jedlom (zvýšenie AUC o menej ako 20 %), čo nie je dosť na to, aby sa požadovalo nastavenie dávky.

Distribúcia

Terbinafín sa intenzívne viaže na plazmatické proteíny. Rýchlo prechádza cez kožu a koncentruje sa v lipofilnom stratum corneum. Terbinafín sa tiež vylučuje do kožného mazu a dosahuje sa vysoká koncentrácia vo vlasovom folikule, vlasoch a miestach kože bohatých na vlasové folikule. Sú dôkazy, že sa terbinafín distribuuje aj do nechtov v priebehu prvých niekoľko týždňov po začatí liečby.

Biotransformácia

Terbinafín je rýchlo a intenzívne metabolizovaný najmenej siedmimi CYP izoenzýmami, s najväčším podielom CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 a CYP2C19.

Eliminácia

Biotransformácia poskytuje metabolity bez antifungálnej aktivity, ktoré sa vylučujú zväčša močom.

Špeciálne skupiny pacientov

Neboli pozorované žiadne na veku závislé klinicky relevantné zmeny farmakokinetiky, iba rýchlosť eliminácie môže byť znížená u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene, čo vedie k vyšším hladinám terbinafínu v krvi.

Farmakokinetické štúdie po jednej dávke u pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min) alebo s preexistujúcim ochorením pečene preukázali znížený klírens terbinafínu o približne 50 %.

* 1. Predklinické údaje o bezpečnosti

V dlhodobých štúdiách (do 1 roka) na potkanoch a psoch sa nepozorovali výrazné toxické účinky ani u jedného druhu pri perorálnych dávkach až približne 100 mg/kg denne. Pri vysokých perorálnych dávkach sa zistilo, že potenciálnymi cieľovými orgánmi sú pečeň a možno aj obličky.

Pri výskume karcinogenity trvajúcom 2 roky sa nezaznamenali pri perorálnom podávaní myšiam žiadne neoplastické alebo iné abnormálne nálezy, ktoré by sa dali pripísať podávaniu liečiva v dávkach až 130 (samce) a 156 (samice) mg/kg denne. Pri výskume karcinogenity trvajúcom 2 roky sa pri perorálnom podávaní potkanom pozoroval zvýšený výskyt nádorov pečene u samcov pri najvyššej dávke 69 mg/kg denne. Ukázalo sa, že zmeny, ktoré možno súvisia s proliferáciou peroxizómov, sú druhovo špecifické, pretože sa nezistili pri výskume karcinogenity na myšiach, psoch alebo opiciach.

Počas skúmania vysokých dávok podávaných opiciam sa pri vyšších dávkach (hladina bez toxických príznakov 50 mg/kg) pozorovali refrakčné nepravidelnosti v sietnici. Tieto nepravidelnosti sa dávali do súvislosti s prítomnosťou metabolitu terbinafínu v očnom tkanive a vymizli po vysadení liečiva. Nespájali sa s histologickými zmenami.

Štandardnou sériou testov genotoxicity in vitro a in vivo sa nedokázal mutagénny alebo klastogénny potenciál.

Pri skúmaní na potkanoch a králikoch sa nepozorovali nežiaduce účinky na fertilitu alebo iné reprodukčné parametre.

1. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE
   1. Zoznam pomocných látok

Sodná soľ karboxymetylškrobu

Hydroxypropylmetylcelulóza

Mikrokryštalická celulóza

Koloidný oxid kremičitý

Magnéziumstearát

* 1. Inkompatibility

Neaplikovateľné.

* 1. Čas použiteľnosti

3 roky

* 1. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

* 1. Druh obalu a obsah balenia

PVC alebo PVDC-Al blister

Veľkosť balenia: 10, 14, 28 a 56 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

* 1. Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

1. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

1. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

26/0028/17-S

1. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. februára 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie:

1. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Jún 2017