

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Mycofin® Rp, 250 mg, tablete

INN: terbinafin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 250 mg terbinafina u obliku 281,25 mg terbinafin-hidrohlorida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle tablete bele boje, sa podeonom crtom na jednoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Gljivične infekcije kože i noktiju izazvane sojevima *Trichophyton* (npr. *T.rubrum*, *T.mentagrophytes*, *T.verrucosum*, *T.violaceum*), *Microsporum canis* i *Epidermophyton floccosum*.

1. Lek Mycofin Rp je indikovano za lečenje tinee (tinea corporis, tinea cruris i tinea pedis) kada se oralna terapija smatra odgovarajućom usled lokacije, težine ili stepena gljivične infekcije.
2. Lek Mycofin Rp je indikovano za lečenje onihomikoza.

4.2. Doziranje i način primene

Odrasli

250 mg jednom dnevno.

Trajanje terapije varira u zavisnosti od indikacije i težine infekcije.

Infekcije kože

Očekivano trajanje terapije:

- Tinea pedis (interdigitalna, plantarna/atletsko stopalo): 2-6 nedelja;
- Tinea corporis: 4 nedelje;
- Tinea cruris: 2-4 nedelje.

Onihomikoze

Trajanje terapije kod većine pacijenata je između 6 nedelja i 3 meseca. Lečenje kraće od 3 meseca se može očekivati kod pacijenata sa infekcijom nokta ruke, nokta stopala osim nokta palca ili kod mlađih pacijenata. Kod lečenja infekcije nokta stopala, lečenje od 3 meseca je obično dovoljno dugo ali kod nekih pacijenata

može da traje 6 meseci pa i duže. Slab rast nokta tokom prvih nedelja lečenja može da ukazuje na pacijenta kod koga će lečenje duže trajati.

Potpuni nestanak znakova i simptoma infekcije se može javiti tek nakon nekoliko nedelja antigljivične terapije.

Dodatne informacije o posebnim grupama pacijenata

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:

Lek Mycofin Rp je kontraindikovan kod pacijenata sa hroničnim ili aktivnim oboljenjem jetre (videti odeljke 4.3 Kontraindikacije i 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega:

Primena leka Mycofin Rp kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nije dovoljno ispitivana i zato se njegova primena kod ove populacije pacijenata ne preporučuje (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i odeljak 5.2 Farmakokinetički podaci).

Deca

Ispitivanje bezbednosti oralne primene terbinafina kod dece u Velikoj Britaniji (post-marketinško posmatranje oralne primene terbinafina izvođeno na 314 pacijenta) pokazalo je da je profil neželjenih događaja kod dece sličan onom kod odraslih. Ne postoje dokazi o pojavi novih, neobičnih ili teških neželjenih reakcija kod dece u odnosu na odraslu populaciju. Međutim zbog ograničenog broja podataka primena Mycofin Rp tableta se ne preporučuje kod dece.

Starija populacija

Ne postoje dokazi koji pokazuju da stariji pacijenti (65 godina starosti i više) zahtevaju različito doziranje ili doživljavaju neželjene reakcije koje se razlikuju od onih kod mladih pacijenata. Kod ove populacije treba uzeti u obzir moguće postojanje insuficijencije jetre ili bubrega (videti Upozorenja).

Način primene

Tablete se primenjuju oralno sa vodom. Po mogućstvu tablete primeniti svakog dana u isto vreme. Tablete se mogu koristiti na prazan stomak ili posle obroka.

4.3. Kontraindikacije

Poznata preosetljivost na terbinafin ili bilo koji drugi sastojak leka.

Hronična ili aktivna bolest jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Funkcija jetre

Lek Mycofin Rp se ne preporučuje pacijentima sa hroničnim ili aktivnim oboljenjem jetre. Pre nego što se lek Mycofin Rp propiše pacijentu potrebno je izvršiti testove funkcije jetre i proceniti postojanje bilo kog oboljenja jetre.

Do hepatotoksičnog delovanja može doći kako kod osoba koje imaju oštećenje funkcije jetre, tako i kod onih koji prethodno nisu imali oštećenje funkcije jetre, zbog toga se preporučuje periodično kontrolisanje funkcije jetre (nakon 4 do 6 nedelja terapije). Upotrebu leka Mycofin Rp treba odmah prekinuti u slučaju uvećanih vrednosti testova funkcije jetre.

Kod pacijenata lečenih terbinafinom, veoma retko su prijavljeni slučajevi teške insuficijencije jetre (neki sa smrtnim ishodom ili potrebom za transplantaciju jetre). U većini slučajeva insuficijencije jetre, pacijenti su već imali ozbiljno postojeće sistemsko oboljenje, tako da uzročna veza sa primenom terbinafina se ne može utvrditi sa sigurnošću (videti odeljke 4.3 Kontraindikacije i 4.8 Neželjeni efekti).

Pacijentima kojima je propisan lek Mycofin Rp treba posavetovati da se odmah jave lekaru ako se pojave simptomi koji ukazuju na disfunkciju jetre: pruritus, neobjašnjiva uporna mučnina, smanjen apetit, anoreksija, žutica, povraćanje, zamor, bol u gornjem desnom delu abdomena, tamna mokraća, blede stolice. Pacijenti sa ovim simptomima treba da prekinu oralnu terapiju terbinafinom i potrebno je odmah ispitati funkciju njihove jetre.

Uticaj na nivou kože

Veoma retko su bile zabeležene ozbiljne kožne reakcije (npr. *Stevens-Johnson-ov* sindrom, toksična epidermalna nekroliza, osip koji je praćen eozinofilijom i sistemskim simptomima) kod pacijenata koji uzimaju tablete terbinafina. Ako se pojavi progresivni osip na koži, potrebno je prekinuti terapiju lekom Mycofin Rp.

Lek Mycofin Rp treba sa oprezom koristiti kod pacijenata sa već postojećom psorijazom, jer su prijavljeni veoma retki slučajevi egzacerbacije psorijaze.

Uticaj na nivou krvi

Veoma retki slučajevi krvne diskrazije (neutropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, pancitopenija) su zabeleženi kod pacijenata koji su lečeni terbinafinom za oralnu upotrebu. Potrebno je proceniti etiologiju bilo koje krvne diskrazije koja se javila kod pacijenata lečenih terbinafinom i uzeti u obzir mogućnost promene režima lečenja, uključujući i prekid terapije terbinafinom.

Funkcija bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (vrednost klirensa kreatinina je manja od 50 mL/min ili vrednost serumskog kreatinina je veća od 300 mikromol/L) nije adekvatno ispitivana primena terbinafina tableta i zato se i ne preporučuje njegova primena kod ove populacije pacijenata (videti odeljak 5.2 Farmakokinetički podaci).

Ostalo

Lek Mycofin Rp tablete, treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa eritemskim lupusom, jer su prijavljeni veoma retki slučajevi eritemskog lupusa.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj drugih lekova na terbinafin

Plazma klirens terbinafina mogu ubrzati lekovi koji indukuju metabolizam, a inhibirati lekovi koji inhibišu citohrom P450. Kada je neophodna istovremena primena ovih lekova sa lekom Mycofin Rp, potrebno je prilagoditi doziranje leka Mycofin Rp.

Sledeći lekovi mogu da povećaju dejstvo ili koncentraciju terbinafina u plazmi

- cimetidin smanjuje klirens terbinafina za 30%
- flukonazol povećava vrednost C_{max} i PIK terbinafina za 52% i 69% usled inhibicije i CYP2C9 i CYP3A4 enzima. Slično povećanje u izloženosti se može javiti i kada se drugi lekovi koji inhibiraju i CYP2C9 i CYP3A4 kao što su ketokonazol i amjodaron koriste istovremeno sa terbinafinom.

Sledeći lekovi mogu da smanje dejstvo ili plazma koncentraciju terbinafina

- rifampicin povećava klirens terbinafina za 100%.

Dejstvo terbinafina na druge lekove

Terbinafin može da poveća dejstvo ili koncentraciju u plazmi sledećih lekova

Kofein - terbinafin smanjuje klirens intravenski primenjenog kofeina za 21%.

Jedinjenja koja se pretežno metabolišu putem CYP2D6 - *In vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da terbinafin inhibiše CYP2D6 posredovan metabolizam. Ovo može biti od kliničkog značaja za pacijente koji uzimaju lekove koji se prvenstveno metabolišu preko CYP2D6 (npr. triciklični antidepresivi, beta-blokatori, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina, antiaritmici (uključujući klasu 1A,1B i 1C) i inhibitori monoaminoooksidaze tipa B), naročito ako imaju usku terapijsku širinu (videti odeljak 4.4).

Terbinafin smanjuje klirens desipramina za 82%.

U ispitivanjima kod zdravih ispitanika za koje se smatra da intenzivno metabolišu dekstrometorfan (antitusik i CYP2D6 probni supstrat), terbinafin je povećao dekstrometorfan/dekstororfan metabolički odnos u urinu u proseku za 16 do 97 puta. Tako da terbinafin može prevesti status onih koji su okarakterisani kao intezivni CYP2D6 metabolizeri (genotip) u slabe (fenotip).

Lekovi kod kojih se ne javlja ili se javlja neznatna interakcija sa terbinafinom

Ispitivanja vršena *in vitro* kod zdravih dobrovoljaca pokazuju da terbinafin zanemarljivo inhibiše ili indukuje klirens lekova koji se metabolišu putem citohrom P450 enzima (npr. tolbutamin, terfenadin, triazolam, oralni kontraceptivi) sa izuzetkom onih koji se metabolišu preko CYP2D6 (videti u nastavku).

Terbinafin ne utiče na klirens antipirina ili digoksina.

Terbinafin nema dejstvo na farmakokinetiku flukonazola. Takođe nije bilo klinički značajne interakcije između terbinafina i potencijalne istovremene primene kotrimoksazola (trimetoprim i sulfametoksazol), zidovudina ili teofilina.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva menstrualnih poremećaja (probojno krvarenje i neredovni ciklus) tokom istovremene primene terbinafina i oralnih kontraceptiva, mada učestalost pojavljivanja ovih poremećaja ostaje iza učestalosti kod pacijentkinja koje koriste oralne kontraceptive kao monoterapiju.

Terbinafin može da smanji dejstvo ili koncentraciju u plazmi sledećih lekova

Terbinafin povećava klirens ciklosporina za 15%.

Retki su slučajevi promene u INR vrednosti i/ili protrombinskog vremena tokom istovremene primene terbinafina i varfarina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Studije fetalne toksičnosti i fertiliteta kod životinja nisu pokazale postojanje neželjenih dejstava.

Ne postoje klinička iskustva vezana za primenu terbinafina kod trudnica, zbog toga terbinafina ne treba da koriste trudnice osim ako kliničko stanje ne zahteva primenu oralne terapije terbinafinom i ukoliko potencijalna korist za majku ne premašuje potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Terbinafin se izlučuje u majčino mleko i zbog toga majke koje doje ne treba da koriste lek Mycofin Rp.

Plodnost

Studije fetalne toksičnosti i fertiliteta kod životinja nisu pokazale postojanje neželjenih dejstava.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije uticaja terbinafina na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijenti kod kojih se javlja vrtoglavica kao neželjeno dejstvo treba da izbegavaju upravljanje vozilom ili rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su uglavnom blaga do umerena i prolazna. Navedena neželjena dejstva zapažena su u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom iskustvu.

Neželjena dejstva rangirana su prema opadajućoj učestalosti, koristeći sledeću konvenciju: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata (učestalost se ne može proceniti iz dostupnih podataka) uključujući izolovane slučajeve.

Poremećaj krvi i limfnog sistema	
Veoma retko	Neutropenija, agranulocitoza, trombocitopenija
Nepoznato	Anemija, pancitopenija
Poremećaji imunskog sistema	
Veoma retko	Anafilaktoidne reakcije (uključujući i angioedem), kožni i sistemski eritemski lupus
Nepoznato	Anafilaktičke reakcije, reakcija slična serumskoj bolesti
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Veoma često	Smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	
Nepoznato	Anksioznost i simptomi depresije
Poremećaji nervnog sistema	
Često	Glavobolja
Povremeno	Disgeuzija, uključujući i ageuziju, hipogeuzija uključujući i ageuziju koja se obično polako vraća nekoliko nedelja nakon prestanka uzimanja leka. Prijavljeni su izolovani slučajevi produžene hipogeuzije
Retko	Parestezija, hipoestezija, vrtoglavica
Nepoznato	Anosmija uključujući trajnu anosmiju i hiposmiju
Poremećaji oka	
Nepoznato	Poremećaj vida, zamagljen vid, smanjena oštrina vida
Poremećaji uha i labirinta	
Veoma retko	Vertigo
Nepoznato	Hipoakuzija, oštećenje čula sluha, tinitus
Vaskularni poremećaji	
Nepoznato	Vaskulitis
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često	Gastrointestinalni simptomi (abdominalna distenzija sa osećajem punoće u stomaku, dispepsija, mučnina, bol u abdomenu, dijareja)
Nepoznato	Pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	
Retko	Slučajevi teške disfunkcije jetre, uključujući insuficijenciju jetre, povećanje vrednosti enzima jetre, žuticu, holestazu i hepatitis. Ako se javi disfunkcija jetre, terapiju lekom Mycofin Rp treba prekinuti (videti odeljak 4.4). Prijavljivani su veoma retki

	slučajevi teške insuficijencije jetre (ponekad sa fatalnim ishodom, odnosno sa potrebom transplantacije jetre). U većini slučajeva insuficijencije jetre pacijenti imaju postojeće sistemsko oboljenje, tako da uzročna veza sa uzimanjem leka Mycofin Rp nije sigurna.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Veoma često	Osip, urtikarija
Veoma retko	<i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem, toksična kožna erupcija, ekfolijativni dermatitis, bulozni dermatitis. Reakcije fotosenzitivnosti Alopecija Ako se javi progresivan osip na koži, prekinuti terapiju lekom Mycofin Rp
Nepoznato	Psorijaziformne erupcije ili egzacerbacije psorijaze. Ozbiljne reakcije na koži (na primer akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP). Osip usled primene leka praćen eozinofilijom i sistemskim simptomima.
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Veoma često	Mišićnoskeletne reakcije (artralgija, mijalgija)
Nepoznato	Rabdomioliza
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Retko	Opšti osećaj slabosti
Nepoznato	Zamor, Oboljenje slično gripu, pireksija
Ispitivanja	
Povremeno	Smanjenje telesne mase usled disgeuzije
Nepoznato	Povećanje vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja (do 5 g) kod kojih se javila glavobolja, mučnina, bol u epigastrijumu i vrtoglavica.

Preporučena terapija predoziranja sastoji se u eliminisanju leka primarno primenom aktivnog uglja i davanjem simptomatske suportivne terapije, ako je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antimikotici za sistemsku primenu

ATC šifra: D01BA02

Terbinafin je alilamin koji ima širok antigljivični spektar dejstva. Pri niskim koncentracijama terbinafin deluje fungicidno na dermatofite, plesni i neke dimorfične gljivice. Terbinafin deluje fungicidno ili fungistatsko u zavisnosti od vrste gljivica.

Terbinafin ometa rani stadijum biosinteze gljivičnih sterola. Rezultat tog delovanja je deficit ergosterola i intraćelijska akumulacija skvalena što dovodi do smrti ćelije gljivica. Terbinafin deluje tako što inhibira skvalen-epoksidazu u ćelijskoj membrani gljivica. Enzim skvalen epoksidaza nije vezan za sistem citohroma P450. Kada se daje oralno, lek se nagomilava u koži u koncentracijama koje imaju fungicidnu aktivnost.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene, terbinafin se dobro resorbuje (> 70%) i ukupna bioraspoloživost terbinafina iz tableta leka Mycofin Rp je oko 50% posle prvog prolaska. Pojedinačna oralna doza od 250 mg terbinafina dovodi do srednje maksimalne koncentracije leka u plazmi od 1,30 mikrograma/mL u toku 1,5 h posle primene. Koncentracije u plazmi trofazno opadaju, sa poluvremenom eliminacije od 16,5 dana. Kada se postigne ravnotežno stanje u obimu od oko 70%, 28. dana, maksimalne koncentracije terbinafina su u proseku 25% veće u poređenju sa pojedinačnom dozom, a vrednost PIK-a u plazmi povećao se za faktor 2,3. Na osnovu porasta vrednosti PIK-a u plazmi može se izračunati efektivno poluvreme eliminacije od ~30h. Hrana utiče umereno na bioraspoloživost terbinafina (porast vrednosti PIK-a manji od 20%) ali ne dovoljno da bi se zahtevala promena doze.

Distribucija

Terbinafin se snažno vezuje za proteine plazme. On brzo prolazi kroz kožu i nagomilava sa u lipofilnom stratus korneumu. Terbinafin se takođe izlučuje u sebumu, pa se tako postižu visoke koncentracije u folikulu dlake, dlaci i seboroičnoj koži. Postoji takođe dokaz o distribuciji terbinafina u nokatnu ploču u toku prvih nekoliko nedelja posle početka terapije.

Resorpcija

Terbinafin se brzo i intenzivno metaboliše pomoću najmanje sedam CYP izoenzima, pri čemu najveći doprinos daju CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 i CYP2C19. Rezultat biotransformacije su metaboliti koji nemaju antigljivično delovanje i koji se prvenstveno izlučuju u urin.

Eliminacija

Nisu zabeležene klinički značajne promene u farmakokinetici u odnosu na starost pacijenta, ali se nivo izlučivanja može smanjiti kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega ili jetre, što dovodi do povišene vrednosti terbinafina u krvi.

Posebne populacije

Farmakokinetičke studije pojedinačnih doza kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega (klirens kreatinina <50 mL/min) ili kod onih sa postojećim oboljenjem jetre, pokazale su da klirens leka Mycofin Rp može da se smanji za oko 50%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U dugoročnim studijama (koje su trajale do 1 godinu) sprovedenim kod pacova i pasa, nisu viđeni značajna toksična dejstva ni kod jedne vrste sa oralnim dozama od oko 100 mg/kg dnevno. Pri visokim oralnim dozama, kao potencijalni ciljani organi označeni su jetra, a moguće i bubrezi.

U dvogodišnjoj studiji oralne karcinogenosti kod miševa nije nađena neoplastična aktivnost niti drugi nalazi koji bi se mogli pripisati terapiji sa dozama do 130 (mužjaci) i 156 (ženke) mg/kg dnevno. U dvogodišnjoj studiji oralne karcinogenosti kod pacova zapažen je porast pojave tumora jetre kod mužjaka pri najvećim

dozama od 69 mg/kg na dan. Dokazano je da su promene, koje se mogu povezati sa proliferacijom peroksizoma, specifične za vrstu jer nisu viđene u studijama karcinogenosti kod miševa, pasa ili majmuna.

U toku ispitivanja visokih doza kod majmuna, zapažene su refraktarne nepravilnosti retine pri visokim dozama (netoksične doze od 50 mg/kg). Ove nepravilnosti povezuju se sa prisustvom metabolita terbinafina u tkivu oka, a nestaju posle obustavljanja primene leka. One nisu povezane sa histološkim promenama.

Standardnim skupom (baterija) *in vivo* i *in vitro* testova genotoksičnosti nije otkriven dokaz o mutagenosti ni klastogenom potencijalu.

Nije bilo neželjenih dejstava na fertilitet i ostale reproduktivne parametre u ispitivanjima ni na pacovima ni na kunićima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Hipromeloza (Methocel E15-LV);
Kroskarmeloza-natrijum;
Celuloza, mikrokristalna (PH-101);
Celuloza, mikrokristalna (PH-102);
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC/Al blister koji sadrži 14 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister (ukupno 14 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET AS BEOGRAD (VRAČAR) Brane Crnčevića 5, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00335-21-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.11.2010.

Datum poslednje obnove dozvole: 22.09.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2021.