

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Terbinafine Olainfarm 250 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 250 mg terbinafīna (terbinafinum) (hidrohlorīda veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Baltas garenas tabletes ar dalījuma līniju abās pusēs.

Tableti var sadalīt vienādās daļās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Terbinafīns ir paredzēts sekojošo ādas un nagu sēnīšu infekciju ārstēšanai:

- *Tinea corporis*, *Tinea cruris* un *Tinea pedis* ārstēšanai, ja perorālā terapija ir piemērota infekcijas vietas, smaguma pakāpes vai apjoma dēļ.
- Dermatofītu izraisītas onihomikozes ārstēšanai.

Pretstatā arīgi lietojamam terbinafīnam, perorālais Terbinafine Olainfarm nav efektīvs daudzkrāsainās jeb klīveida ēdes (*Pityriasis versicolor*) ārstēšanā.

Jāņem vērā oficiālās vietējās vadlīnijas par mikrobu rezistenci un piemērotu pretsēnīšu līdzekļu lietošanu un nozīmēšanu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Lietošanas veids:

Perorālai lietošanai

Ieteicamā deva

Pieaugušajiem: 250 mg (1 tablete) vienreiz dienā.

Ārstēšanas ilgums

Ārstēšanas ilgums var mainīties atkarībā no indikācijas un infekcijas smaguma pakāpes.

- Ādas infekcijas

Paredzamais ārstēšanas ilgums *Tinea pedis*, *Tinea corporis* un *Tinea cruris* ir 2-4 nedēļas. *Tinea pedis* (starppirkstu, pēdas apakšas / mokašīna tipa): ieteicamais ārstēšanas ilgums var būt līdz pat 6 nedēļām.

Pilnīga infekcijas pazīmju un simptomu izzušana var neparādīties pat pēc vairākām nedēļām pēc mikoloģiskās ārstēšanas.

- Onihomikoze

Lielākai daļai pacientu efektīva ārstēšana ilgst no 6 līdz 12 nedēļām.

Roku nagu onihomikoze

Lielākai daļai roku nagu infekciju gadījumu pietiek ar sešām ārstēšanas nedēļām.

Kāju nagu onihomikoze

Lielākai daļai kāju nagu infekciju gadījumu pietiek ar divpadsmit ārstēšanas nedēļām.

Pacientiem ar vājiem nagu dzinumiem var būt nepieciešams ilgāks ārstēšanas laiks (seši mēneši vai ilgāk).

Optimāls klīniskais efekts ir novērojams dažus mēnešus pēc mikoloģiskās ārstēšanas un ārstēšanas pārtraukšanas. Tas ir periods, kas nepieciešams veselīgu nagu ataugšanai.

Gados vecāki pacienti

Nav pierādījumu, ka gados vecākiem pacientiem nepieciešama citāda deva, vai būtu novērotas citādas blakusparādības nekā gados jaunākiem pacientiem. Ir jāņem vērā iepriekš eksistējoša aknu vai nieru disfunkcijas iespēja (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pacienti ar aknu mazspēju

Farmakokinētiskie pētījumi ar vienu devu uzrāda, ka pacientiem ar iepriekš eksistējošu aknu saslimšanu terbinafīna klīrenss var samazināties par apmēram 50% (skatīt apakšpunktā 5.2), aknu mazspējas gadījumā ir jānozīmē mazāka deva. Terbinafīna terapeitiska lietošana pacientiem ar aktīvu vai hronisku aknu saslimšanu nav pētīta, tāpēc nav ieteicama.

Pacienti ar nieru mazspēju

Terbinafīna tablešu lietošana nav pietiekami pētīta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un tāpēc nav ieteicama šai pacientu grupai (skatīt apakšpunktu 4.4 un 5.2).

Bērni

Terbinafine Olainfarm 250 mg tablešu lietošana bērniem un pusaudžiem (<18 gadiem) nav ieteicama, jo nav pieredzes šajā vecuma grupā.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret terbinafīnu vai jebkuru no palīgvielām.

Smaga aknu mazspēja.

Smaga nieru mazspēja.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Farmakokinētiskie pētījumi ar vienu devu uzrāda, ka pacientiem ar iepriekš eksistējošu aknu saslimšanu terbinafīna klīrens var samazināties par apmēram 50%. Terbinafīna terapija pacientiem ar hronisku vai akūtu aknu saslimšanu nav pētīta klīniskos pētījumos, tāpēc nav ieteicama.

Pirms Terbinafine Olainfarm nozīmēšanas ir jāizvērtē sākotnējie aknu funkciju rādītāji. Pacientiem ar un bez iepriekš eksistējošu aknu disfunkciju var rasties hepatotoksicitāte.

Pacienti, kam nozīmēts Terbinafine Olainfarm, ir jābrīdina, lai nekavējoties ziņo par jebkādu neizskaidrojamu pastāvīgu sliktu dūšu, anoreksiju, nogurumu, vemšanu, sāpēm vēdera augšdaļas labajā pusē, dzelti, tumšu urīnu vai gaišiem izkārnījumiem. Pacientiem ar šiem simptomiem ir jāpārtrauc lietot perorālo terbinafīnu un viņu aknu funkcijas ir nekavējoties jāpārbauda.

Pacientiem ar kreatinīna klīrensu (KK) 50 ml/min vai mazāk, terbinafīna klīrens ir samazināts apmēram par 50%. Datu trūkuma dēļ, perorāla terbinafīna lietošana nav ieteicama pacientiem ar KK 50 mililitri / minūtē vai mazāk (skatīt apakšpunktu 5.2).

In vitro pētījumi ir uzrādījuši, ka terbinafīns inhibē CYP2D6 enzīma mediēto metabolismu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Kontrolētu pētījumu rezultātā ir ziņots par acs lēcas un tīklenes izmaiņām pēc terbinafīna lietošanas. Šo izmaiņu klīniskā nozīme nav zināma.

Pacientiem ar psoriāzi un imūndeficītu terbinafīns jālieto uzmanīgi, jo dažos ārstēšanas gadījumos ir ziņots par šo traucējumu pasliktināšanos.

Infekcijas pazīmes un simptomi var neizzust līdz pat vairākām nedēļām pēc mikoloģiskās ārstēšanas.

Pacientiem, kuri lieto terbinafīnu un kuriem attīstās drudzis vai angīna, ir jāpārbauda asins aina.

Ja pacientam attīstās neitropēnija/agranulocitoze (simptomi kā piem. drudzis, tonsilīts vai jebkāda cita infekcija) vai plaša ādas reakcija, vai reakcijas, kas skar gļotādu, tad terapija ir jāpārtrauc.

Pretstatā arīgi lietojamam terbinafīnam, perorālais Terbinafīns Olainfarm nav efektīvs *Candida* celmu izraisīto ādas infekciju ārstēšanai.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz terbinafīnu

Terbinafīna plazmas klīrensu var paātrināt zāles, kas aktivē metabolismu un palēnināt var zāles, kas inhibē citohromu P450. Ja šādu medikamentu kopīga lietošana ir nepieciešama, tad terbinafīna deva ir attiecīgi jāpiemēro.

Sekojošie medikamenti var palielināt terbinafīna efektu vai plazmas koncentrāciju:
Cimetidīns samazina terbinafīna klīrensu par 33%.

Sekojošie medikamenti var samazināt terbinafīna efektu vai plazmas koncentrāciju:
Rifampicīns palielina terbinafīna klīrensu par 100%.

Terbinafīna ietekme uz citām zālēm

Saskaņā ar pētījumu rezultātiem, kas veikti *in vitro* un ar veselīgiem brīvprātīgajiem, terbinafīns uzrāda nenoīmīgu potenciālu vairākuma zāļu klīrensa, kas metabolizējas caur citohroma P450 sistēmu (piem. ciklosporīns, terfenadīns, triazolāms, tolbutamīds vai perorālie kontraceptīvie līdzekļi) inhibēšanai vai palielināšanai, izņemot tās zāles, ko metabolizē CYP2D6 enzīms, piemēram meksiletīns. Šajā gadījumā *in vitro* pētījumi uzrāda, ka terbinafīns inhibē šī enzīma mediēto metabolismu.

Atsevišķos gadījumos ir ziņots par menstruālā cikla traucējumiem pacientēm, kas lieto terbinafīna tabletes kopā ar perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem. Šo iespējamo mijiedarbību mehānisms vēl nav izskaidrots.

Pētījums ar veselīgiem brīvprātīgajiem, vienlaicīgi lietojot vienu 100 mg flukonazola devu, citohroma P450 inhibitoru, izraisīja C_{max} un AUC palielināšanos par aptuveni 50 un 70%. Ja nepieciešama šādu zāļu vienlaicīga lietošana, tad nepieciešams attiecīgi piemērot terbinafīna tablešu devu.

Pacienti, kas vienlaicīgi saņem ārstēšanu ar zālēm, kas primāri tiek metabolizētas ar CYP2D6 enzīmu un kam ir šaurs darbības platums, tādi kā metoprolols hroniskas sirds mazspējas gadījumā, antiaritmisko līdzekļu (piem. flekainīds, propafenons), tricikliskie antidepresanti (TCA), beta-blokatori, selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSRI) un monoamīna oksidāzes (MAO) B tipa inhibitorus (skatīt apakšpunktu 4.4), ir jānovēro, ja vienlaicīgi lietoto zāļu terapeitiskās robežas ir šauras.

Turklāt terbinafīna plazmas klīrensu var paātrināt zāles, kas aktivē metabolismu un palēnināt zāles, kas inhibē citohromu P450. Kad ir vajadzīga šo zāļu vienlaicīga lietošana, var būt nepieciešams attiecīgi pielāgot terbinafīna devu.

Ir ziņots, ka terbinafīns samazina ciklosporīna plazmas līmeni. Ir ieteicams novērot ciklosporīna līmeni terbinafīna lietošanas laikā un pēc ārstēšanas.

Retos gadījumos ir ziņots par izmaiņām INR un / vai protrombīna laikā pacientiem, kas saņem terbinafīnu vienlaikus ar varfarīnu.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Augļa toksicitātes un auglības pētījumos ar dzīvniekiem nav novēroti blakusefekti.

Nav pieejami adekvāti dati par terbinafīna lietošanu grūtniecēm, tādēļ grūtniecības laikā to nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Zīdīšana

Terbinafīns izdalās mātes pienā, tāpēc sievietes, kas baro bērnu ar krūti, nedrīkst tikt ārstētas ar Terbinafine Olainfarm 250 mg tabletēm.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Terbinafīns neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ir jāņem vērā, ka retos gadījumos var rasties reibonis.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Biezums: (ļoti bieži (>1/10), bieži (> 1/100; <1/10), retāk (>1/1 000; <1/100), reti (> 1/10 000; < 1/1 000) un ļoti reti (<1/10 000).

Ādas un zemādas audu bojājumi:

Bieži: alerģiskas ādas reakcijas (izsitumi, nātrene).

Reti: fotosensitivitāte

Ļoti reti: nopietnas ādas reakcijas (piem. Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze). Psoriāzes saasināšanās. Ja rodas progresējoši ādas izsitumi, ārstēšana ar terbinafīna tabletēm ir jāpārtrauc.

Ir ziņots par atsevišķiem matu izkrišanas gadījumiem, lai gan cēloniska saistība ar terbinafīnu nav apstiprināta.

Nopietnas ādas reakcijas (piemēram akūta ģeneralizēta eksantematoza pustulosis).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:

Bieži: pilnuma sajūta, apetītes zudums, dispepsija, slikta dūša, vieglas sāpes vēderā, caureja.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:

Bieži: artralģija, mialģija.

Nervu sistēmas traucējumi:

Bieži: galvassāpes.

Retāk: garšas traucējumi ieskaitot garšas zudumu, kas parasti pāriet dažu nedēļu laikā, pēc zāļu

lietošanas pārtraukšanas. Atsevišķos gadījumos ir ziņots par ilgstošiem garšas traucējumiem. Būtisks svara zudums, ko izraisījusi samazināta uztura uzņemšana, ir novērots ļoti retos, smagos gadījumos.

Reti: paraestēzija, hipoestēzija un reibonis.

Ļoti reti: vertigo.

Psihiskie traucējumi:

Ļoti reti: depresija un nemiers.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi:

Reti: aknu un/vai žultsceļu disfunkcija un idiosinkrātisks akūts hepatīts (primāra holestatiska rakstura) ir novēroti saistībā ar terbinafīna perorālu lietošanu, ieskaitot ļoti retus nopietnus aknu mazspējas gadījumus ar letālu iznākumu (skatīt apakšpunktā 4.4).

Ļoti reti: smaga aknu mazspēja.

Imūnās sistēmas traucējumi:

Ļoti reti: anafilaktoīdas reakcijas (ieskaitot angioedēmu), ādas un sistēmiskās sarkanās vilkēdes (*systemic lupus erythematosus*) rašanās un saasināšanās.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:

Ļoti reti: ir ziņots par atsevišķiem hematoloģiskiem traucējumiem, tādiem kā neitropēnija, agranulocitoze un trombocitopēnija.

Vispārēji traucējumi:

Ļoti reti: nogurums.

Ir ziņots par menstruālā cikla traucējumiem (starpmenstruālo asiņošanu un neregulāru ciklu), pacientēm, kuras lieto terbinafīnu vienlaicīgi ar perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem (skatīt apakšpunktu 4.5.).

4.9 Pārdozēšana

Ir ziņots par nedaudziem pārdozēšanas gadījumiem (deva līdz 5 g), kas izraisīja galvas sāpes, sliktu dūšu, kuņģa sāpes un reiboni.

Ieteicamā pārdozēšanas ārstēšana: zāļu izvadīšana, aktīvētās ogles lietošana, un, ja nepieciešams, atbilstoša simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretsēnīšu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, ATĶ Kods: D01B A02.

Terbinafīns ir alilamīns, kam piemīt plašs darbības spektrs pret ādas, matu un nagu sēnīšu patogēniem, ieskaitot dermatofītus, tādus kā *Trichophyton* (piem. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (piem. *M. canis*), un *Epidermophyton floccosum*. Zemā koncentrācijā, terbinafīns ir fungicīdāls pret dermatofītiem, pelējumu un atsevišķām dimorfiskām sēnītēm.

Dermatofitozes uzņemības testēšana nav standartizēta, tādēļ zemāk norādītā informācija nav vairāk, kā mēģinājums sniegt vadlīnijas par iespējamo mikroorganismu jutību pret terbinafīnu.

Dažādu fungālo sugu, kas balstās uz standarta sēnīšu kultūrām, jutība pret terbinafīnu ir sekojoša (MIC):

Organisms	MIC diapazons (µg/ml)
Trichophyton rubrum	0.001 – 0.15
Trichophyton mentagrophytes	0.0001 – 0.05
Trichophyton verrucosum	0.001 – 0.006
Trichophyton violaceum	0.001 – 0.1
Microsporum canis	0.0001 – 0.1
Edidermophyton fluccosum	0.001 – 0.05

Terbinafīns uzrāda vāju ietekmi pret daudzām *Candidas* sugas rauga sēnītēm.

Terbinafīna tabletēm pretstatā arīgi izmantotai terbinafīna ārstēšanai, nav ietekmes uz daudzkrāsaino jeb klijveida ēdi (Pityriasis (Tinea) versicolor).

Terbinafīns īpaši kavē sēnīšu sterola biosintēzi agrā stadijā. Ergosterola trūkuma un intracelulārā skvalena uzkrāšanos rezultātā, izraisot sēnīšu šūnu bojāeju. Terbinafīns darbojas inhibējot skvalena epoksidāzi sēnīšu šūnu membrānā. Enzīma skvalena epoksidāze nav saistīta ar citohroma P450 sistēmu.

Perorāli lietotas zāles koncentrējas ādā, matos un nagos līmeņos, kas koncentrācijā atbilst fungicīdālai aktivitātei. Tas paliek vēl 15 līdz 20 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Viena perorāla 250 mg terbinafīna deva rada vidējo augstāko plazmas koncentrāciju 0.97 mikrogrami/ml 2 stundu laikā no ieņemšanas. Absorbcijas pusperiods bija 0.8 stundas un izplatīšanās pusperiods bija 4.6 stundas.

Terbinafīns izteikti saistās ar plazmas proteīniem (99%). Tas ātri izplatās caur dermu un koncentrējas lipofīlā *stratum corneum*. Terbinafīns izdalās arī taukos, tādējādi sasniedzot augstu koncentrāciju matu folikulos, matu un tauku bagātā ādā. Ir pierādījumi tam, ka pirmajās nedēļās pēc terapijas uzsākšanas terbinafīns izplatās nagu plātnītēs.

Terbinafīns metabolizējas ātri un plaši ar vismaz septiņiem CYP izoenzīmiem, ar lielāko atbalstu no 2C9, 1A2, 3A4, 2C8 un 2C19.

Biotransformācijas rezultātā rodas metabolīti, kam nepiemīt pretsēnīšu darbība, un kas galvenokārt tiek izvadīti ar urīnu. Izdalīšanās pusperiods ir 17 stundas. Nav pierādīts, ka viela uzkrājas plazmā. Farmakokinētiskajā profilā nav novērotas pārmaiņas, kas atkarīgas no vecuma. Izdalīšanās rādītājs var samazināties pacientiem ar aknu vai nieru mazspēju, izraisot terbinafīna augstākus asins līmeņus.

Terbinafīna tablešu biopieejamību mēreni ietekmē uzturs, taču nepietiekoši, lai būtu nepieciešama devas pielāgošana.

Vienas devas farmakokinētiskie pētījumi ar pacientiem, kuriem ir iepriekš eksistējoša aknu disfunkcija, ir uzrādījuši, ka terbinafīna klīrens var samazināties par aptuveni 50%.

Terbinafīns izdalās ar urīnu izmainītā veidā. Tomēr tā eliminācijas pusperiods ir pagarināts pie nieru mazspējas, iespējams metabolisma izmaiņu rezultātā vai sekundāri samazinātu aknu funkciju gadījumā nieru slimības dēļ. Terbinafīna samazināta eliminācija nieru mazspējas gadījumā liecina par nepieciešamību samazināt devu, lai gan konkrēti norādījumi nav pieejami.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ilgtermiņa pētījumos (līdz 1 gadam) ar žurkām un suņiem nevienai no sugām nav novērota izteikta toksiska ietekme perorāli lietojot devas līdz 100 mg/kg dienā. Pie augstām perorālām devām aknas, un iespējams arī nieres, tika noteiktas par potenciālajiem mērķa orgāniem.

Divu gadu perorāli kancerogenitātes pētījumi ar pelēm neuzrādīja neoplastiskus vai citus anormālus atklājumus, kas saistītas ar ārstēšanu ar devu līdz 130 mg/kg a dienā (tēviņiem) un 156 mg/kg dienā (mātītēm). Divu gadu perorālos kancerogeniskuma pētījumos ar žurkām, pie augstākā devas līmeņa 69 mg/kg dienā, tika novērota paaugstināta aknu tumora sastopamība tēviņiem. Izmaiņas, saistītas ar peroksisomas proliferāciju, bija sugu specifiskas, tā kā tās netika novērotas kancerogeniskuma pētījumos ar pelēm vai citos pētījumos ar pelēm, suņiem vai mērķaķiem.

Augstas devas terbinafīna pētījumos ar mērķaķiem, refraktīvas neregularitātes tika novērotas tīklenē pie augstākām devām (netoksiskā efekta līmenis bija 50 mg/kg). Šīs neregularitātes tika saistītas ar okulāro audu metabolīta klātbūtni un izzūd pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tās nebija saistītas ar histoloģiskām izmaiņām.

Standarta *in vitro* un *in vivo* genotoksicitātes testi neuzrādīja zāļu mutagēnisko vai klastogēnisko potenciālu.

Nekādas blakusparādības uz auglību vai citiem reproduktīvajiem parametriem netika novērotas pētījumos ar žurkām vai trušiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija cietes glikolāts (A tipa)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Hipromeloze (E464)
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds
Magnija stearāts (E572)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs PVH/alumīnija blistera iepakojums.
Kartona kastītes ar 8, 14, 28 un 42 tabletēm.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un cita lietošana

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

A/s OLAINFARM
Rūpnīcu iela 5
Olaine, LV-2114
Latvija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

07-0044

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

27.02.2007.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS