

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Terbinafin Actavis 125 mg og 250 mg töflur.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver tafla inniheldur 125 mg og 250 mg af terbinafini í formi terbinafinhýdróklóríðs.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

- 125 mg: Hvítar, kringlóttar, flatar, 9 mm töflur, með deiliskoru á báðum hliðum og hliðarskoru, merktar með “T” ofan við skorur á annarri hliðinni.
- 250 mg: Hvítar, kringlóttar, flatar, 11 mm töflur, með deiliskoru á báðum hliðum og hliðarskoru, merktar með “T” ofan við skorur og “1” neðan skorur á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

- Meðhöndlun terbinafinnæmrrar sveppasýkingar, s.s. búksveppa (*tinea corporis*), nárasveppa (*tinea cruris*) og fótisveppa (*tinea pedis*) af völdum húðsveppa (*dermatophytes*) (sjá kafla 5.1) þegar það er talið heppilegt vegna staðsetningar og útbreiðslu sýkingarinnar eða vegna þess hversu alvarleg hún er.
- Meðhöndlun terbinafinnæmrrar sveppasýkingar í nöglum (*onychomycosis*) af völdum húðsveppa (*dermatophytes*).

Athugið að terbinafintöflur til inntöku verka ekki gegn litbrigðamyglu (*pityriasis versicolor*). Taka ber tillit til viðmiðunarreglna á hverjum stað, t.d. ráðlegginga í hverju landi fyrir sig um rétta notkun og ávísun örverueyðandi lyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Íkomuleið: Til inntöku

Lengd meðferðar er mismunandi eftir ábendingum og hversu alvarleg sýkingin er.

Fullorðnir:

250 mg einu sinni á dag.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun undir 50 ml/mínútu eða kreatínínþéttni í sermi yfir 300 míkromól/lítra) ættu að taka helming af venjulegum skammti. Fyrir sjúklinga með skerta lifrarástarfsemi sjá kafla 4.3 og 4.4.

Húðsýkingar

Búast má við að meðferð við fótisveppum (*tinea pedis*), búksveppum (*tinea corporis*) og nárasveppum (*tinea cruris*) taki 2-4 vikur.

Við fótisveppum (milli tóa, á iljum): Ráðlögð lengd meðferðar getur verið allt að 6 vikur.

Einkenni sýkingarinnar hverfa e.t.v. ekki að fullu fyrr en mörgum vikum eftir að ráðin hefur verið bót á sveppasýkingunni.

Naglsveppir

Til að ná tilætluðum árangri þarf lengd meðferðar hjá flestum sjúklingum að vera 6-12 vikur.

Naglsveppir í fingurnöglum:

Í flestum tilfellum nægir 6 vikna meðferð við naglsveppum í fingurnöglum.

Naglsveppir í tánöglum:

Í flestum tilfellum nægir 12 vikna meðferð við naglsveppum í tánöglum þó einstöku sjúklingar geti þurft allt að 6 mánaða meðferð.

Ef vöxtur nagla er lélegur á fyrstu vikum meðferðarinnar getur það bent til þess að sjúklingurinn þurfi langan meðferðartíma. Einkenni sýkingarinnar hverfa e.t.v. ekki að fullu fyrir en mörgum vikum eftir að ráðin hefur verið bót á sveppasýkingunni og bati er ekki sýnilegur fyrir en mörgum mánuðum eftir að meðferð er hætt, sem er sá tími sem það tekur heilbrigða nögl að vaxa fram.

Börn og unglingar (17 ára og yngri):

Ekki er mælt með notkun Terbinafin Actavis fyrir börn og unglinga 17 ára og yngri þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um öryggi hjá börnum og unglingum.

Notkun handa öldruðum

Það er ekkert sem bendir til þess að breyta þurfi skömmtum fyrir aldraða sjúklinga.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu terbinafini eða einhverju hjálparefnanna.

Alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi.

Alvarleg skerðing á lifrarástarfsemi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Í sjaldgæfum tilfellum hefur verið tilkynnt um gallteppu og lifrabólgu sem yfirleitt kemur fram innan tveggja mánaða frá því að meðferð er hafin. Ef fram koma einkenni hjá sjúklingi sem benda til truflunar á lifrarástarfsemi, s.s. kláði, viðvarandi ógleði af ókunnnum orsökum, lystarleysi eða þreyta, gula, uppköst, þróttleysi, kviðverkir, dökkt þvag eða ljósar hægðir, ætti að sannprófa að þau eigi upptök sín í lifrinni og hætta meðferð með terbinafini (sjá kafla 4.8).

Rannsóknir á lyfjahvörfum með stökum skömmtum hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm hafa leitt í ljós að úthreinsun terbinafins getur minnkað sem nemur 50% (sjá kafla 5.2). Lækningaleg notkun terbinafins hjá sjúklingum með langvinnan eða virkan lifrarsjúkdóm hefur ekki verið rannsökuð í framvirkum klínískum rannsóknum og því er ekki hægt að mæla með henni.

Gæta skal varúðar við notkun terbinafins handa sjúklingum með psoriasis þar sem örsjaldan hefur verið tilkynnt um versnun á psoriasis.

Skoða þarf sjúklinga sem fá háan hita eða særindi í hálsi meðan þeir eru á terbinafinmeðferð, þar sem möguleiki er á blóðsjúkdómafræðilegum verkunum.

Terbinafin er öflugur hemill á ísóensímið CYP2D6, sem ætti að hafa í huga ef terbinafin er notað ásamt lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli þessa ísóensíms og eru skammtastíllt einstaklingsbundið (sjá kafla 4.5). Hugsanlega þarf að breyta skömmtum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Virki efni sem örva umbrot (s.s. rifampicín) geta hraðað plasmaúthreinsun terbinafins og lyf sem hamla cýtókróm P450 (s.s. címetidín) geta hamlað henni. Nauðsynlegt getur verið að breyta terbinafinskömmtum í samræmi við þetta þegar þörf er á að gefa slík lyf samhliða.

Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt fram á að terbinafin hamlar CYP2D6 miðluðum umbrotum.

Af þessum sökum er mikilvægt að fylgjast með sjúklingum sem taka lyf sem eru aðallega umbrotin af þessu ensími, s.s. þríhringlaga þunglyndislyf, β -blokka, sértæka serótónínendurupptökuhemla og MAO-hemla af gerð B ef lyfið sem gefið er samhliða hefur þröngan lækningalegan stuðul.

Aðrar rannsóknir *in vitro* og klínískar rannsóknir benda til þess að terbinafin sýni óverulega burði til að hamla eða örva úthreinsun lyfja sem eru umbrotin af öðrum cýtókróm P450 ensímum (t.d. ciklósporín, tolbutamín, terfenadín, tríazolam og getnaðarvarnarlyf til inntöku). Tilkynnt hefur verið um nokkur tilvik tíðatruflana, s.s. milliblæðinga og óreglulegs tíðahrings, hjá sjúklingum sem taka terbinafin samtímis getnaðarvarnarlyfjum til inntöku.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Rannsóknir á eitruverkunum á fóstur og frjósemi hjá dýrum benda ekki til neinna neikvæðra áhrifa.

Meðganga:

Það eru engar fullnægjandi upplýsingar til varðandi notkun terbinafins hjá þunguðum konum og því ætti ekki að gefa terbinafin á meðgöngu nema nauðsyn krefji.

Brjóstgjöf:

Terbinafin skilst út í brjóstamjólk og því ætti ekki að meðhöndla mæður með terbinafini meðan þær eru með barn á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Terbinafin Actavis hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir eru venjulega vægar eða í meðallagi og tímabundnar.

Áætluð tíðni tilvika er flokkuð samkvæmt eftirfarandi reglu: Algengar ($>1/100$, $<1/10$); sjaldgæfar ($>1/1.000$, $<1/100$); mjög sjaldgæfar ($>1/10.000$, $<1/1.000$); örsjaldan ($<1/10.000$).

Blóð og eitlar

Örsjaldan koma fyrir (þar með talin einstök tilvik): Breytingar á blóðhag, s.s. daufkyrningafæð (neutropenia), kyrningahrap (agranulocytosis) og blóðflagnafæð (thrombocytopenia).

Ónæmiskerfi

Örsjaldan koma fyrir (þar með talin einstök tilvik): Merki um eða versnun staðbundins helluroða (cutaneous lupus erythematosus) eða rauðra úlfa (systemic lupus erythematosus).

Örsjaldan koma fyrir (þar með talin einstök tilvik): Bráðaofnæmi.

Geðræn vandamál

Örsjaldan koma fyrir (þar með talin einstök tilvik): Geðtruflanir, s.s. þunglyndi og kvíði.

Taugakerfi

Algengar: Höfuðverkur.

Meltingarfæri

Algengar: Einkenni frá meltingarvegi (mettunartilfinning, lystarleysi, meltingartregða, ógleði, vægir kviðverkir og niðurgangur).

Sjaldgæfar: Truflað bragðskyn, þ.m.t. tapað bragðskyn sem gengur yfirleitt til baka nokkrum vikum eftir að töku lyfsins er hætt. Tilkynnt hafa verið einstök tilfelli um langvarandi truflað bragðskyn.

Í mjög fáum alvarlegum tilvikum hefur sést minnkuð fæðuneysla, sem hefur leitt til verulegs þyngdartaps.

Lifur og gall

Mjög sjaldgæfar: Skert gall-lifrarstarfsemi (hepatobiliary dysfunction) (aðallega vegna gallteppu).
Örsjaldan (þar með talin einstök tilvik): Alvarleg lifrabilun.

Húð og undirhúð

Algengar: Húðeinkenni sem ekki eru alvarleg (útbrot, ofsakláði).

Mjög sjaldgæfar: Alvarleg húðeinkenni (t.d. Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis), ljósnæmi) og bráðaofnæmisviðbrögð (þ.m.t. ofsabjúgur). Ef húðútbrotin fara versnandi ætti að hætta meðferð með terbinafini.

Örsjaldan (þar með talin einstök tilvik): Versnun á psoriasis og hárlos.

Stoðkerfi og stoðvefur

Mjög sjaldgæfar: Liðverkir (arthalgia) og vöðvaverkir (myalgia). Geta verið hluti af ofnæmissvörun í tengslum við ofnæmisviðbrögð í húð.

4.9 Ofskömmun

Greint hefur verið frá fáum tilfellum ofskömmunar (allt að 5 g). Einkennin eru höfuðverkur, ógleði, verkir í í efri hluta kviðar og sundtilfinning.

Ráðlögð meðferð við ofskömmun felst í brottvarfi lyfsins, aðallega með gjöf virkra lyfjakola og einkenameðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Húðlyf; sveppalyf til inntöku.

ATC flokkur: D01B A02

Terbinafin er allylamin sem hefur breiða sveppadeyðandi verkun. Terbinafin verkar við lága þéttni á húðsveppi, myglusveppi og ákveðna tvíbreytisveppi (dimorphic fungi). Verkun á gersveppi er háð tegundum, ýmist sveppadeyðandi eða sveppaheftandi.

Terbinafin hindrar sterólmyndun sveppa sérhæft, snemma í nýmyndunarferlinu. Það veldur ergósterólskortu og uppsöfnun skvalens inni í frumum í frumuhimnu sveppa. Ergósterólskorturinn og skvalenuppsöfnunin eiga bæði þátt í frumudauða sveppanna. Terbinafin verkar einnig með því að hemja ensímið skvalenepoxidasa í frumuhimnu sveppa.

Þegar lyfið er gefið til inntöku næst sveppadeyðandi þéttni virka efnisins í húð, hári og nöglum.

Mælanleg þéttni virka efnisins greinist enn 15-20 dögum eftir að meðferð er hætt.

Terbinafin er notað til að meðhöndla sveppasýkingar í húð og nöglum af völdum húðsveppa eins og *Trichophyton* (s.s. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* og *Epidermophyton floccosum*. Taflan hér að neðan sýnir lágmarksheftistyrk gegn húðsveppum (minimum inhibitory concentrations/MIC).

Örvera	Svið MIC (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

Terbinafin hefur lélega verkun gegn mörgum gerðum gersveppa af gerðinni candida.

Terbinafintöflur, öfugt við staðbundna terbinafinmeðferð, hafa enga verkun gegn litbrigðamyglu (*pityriasis (Tinea) versicolor*).

5.2 Lyfjahvörf

Hámarksþéttni í plasma, 0,97 mcg/ml, næst innan 2 klst. frá inntöku eins 250 mg skammts af terbinafini. Frásogshelmingunartími er 0,8 klst. og dreifingarhelmingunartími er 4,6 klst.

Próteinbinding terbinafins er mikil (99%).

Lyfið dreifist hratt í gegnum húð og sest í fitulag húðþekjunnar. Terbinafin skilst einnig út í húðfitu og þannig næst há þéttni í háarsekkjum, hári og þeim húðsvæðum þar sem mikið er af fitukirtlum. Einnig hefur verið sýnt fram á að terbinafin dreifist í neglur á fyrstu vikunum eftir að meðferð er hafin.

Terbinafin umbrotnar hratt fyrir tilstilli CYP-ísóensíma, aðallega CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 og CYP2C19. Umbrotin geta af sér umbrotsefni sem hafa enga sveppadeyðandi virkni og skiljast aðallega út með þvagi.

Brotthvarfshelmingunartími er um 17 klst. Ekkert bendir til uppsöfnunar í plasma.

Ekki hafa komið fram breytingar á lyfjahvörfum sem tengjast aldri en brotthvarfshraðinn hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi getur verið minnkaður, sem veldur hærri plasmáþéttni terbinafins.

Rannsóknir á lyfjahvörfum á stökum skömmtum hjá sjúklingum með vægt til verulega skerta lifrarstarfsemi, hafa sýnt fram á að úthreinsun terbinafins getur minnkað um allt að 50 %.

Fæðuneysla hefur óveruleg áhrif á aðgengi terbinafins og því er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áætlað LD₅₀ gildi terbinafins var hærra en 4 g/kg hjá bæði músum og rottum.

Langtímarannsóknir (allt að 1 ár) á rottum og hundum sýna engin marktæk eitrunaráhrif við skammta til inntöku allt að 100 mg/kg á dag. Við stóra skammta eru lifur og ef til vill einnig nýrun þau líffæri sem mögulega verða fyrir áhrifum.

Í tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum við skammta til inntöku sáust engin æxlismyndandi áhrif eða önnur óvenjuleg áhrif í tengslum við meðferð með skömmtum allt að 130 mg/kg á dag (karldýr) og 156 mg/kg á dag (kvendýr).

Í tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum komu fram auknar líkur á lifraræxlum hjá karldýrum við hámarksdagsskammt 69 mg/kg, þar sem almenn útsetning (systemic exposure) var svipuð klínískri útsetningu (clinical exposure). Ekki hefur verið sýnt fram á með hvaða hætti æxlin þróast. Óvíst er um klínískt mikilvægi þessa.

Breytingarnar eru hugsanlega tengdar fjölgun oxunarkorna (peroxisomes) og vitað er að þær eru sértækar fyrir viðkomandi tegund þar sem þær koma ekki fram í ofangreindri rannsókn á músum eða öðrum rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum, hundum eða öpum.

Við háskammtarannsóknir hjá öpum kom fram ljósbrotsgalli í sjónhimnu við stærri skammta (þéttni sem ekki veldur eitrun, 50 mg/kg á dag). Þetta er talið stafa af því að umbrotsefni terbinafins er til staðar í augnvef sem hverfur þegar meðferð með lyfinu er hætt. Þetta er ekki tengt vefjafræðilegum breytingum.

Almennar *in vitro* og *in vivo* rannsóknir á eituráhrifum á gen gefa ekki vísbendingar um stökkbreytandi eða litningasundrandi (clastogenic) áhrif.

Engin skaðleg áhrif á frjósemi eða aðra æxlunareiginleika komu fram í rannsóknum á rottum og kanínum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi
Natríumkroskarmellósi
Kísiltvíoxíðkvoða, vatnsfrí
Hýprómellósi
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningar (PVC/PVDC/A1) og HDPE plastglös með LDPE loki.

Pakkningastærðir:

Þynnupakkningar: 7, 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 112 töflur.

Plastglös: 125 mg: 50 og 100 töflur.

250 mg: 28, 50 og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. HANDHAFI MARKAÐSLEYFIS

Actavis hf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

125 mg: IS/1/05/017/01

250 mg: IS/1/05/017/02

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

4. nóvember 2005.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

25. ágúst 2006.