

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TERBAFIN® δισκία 125 mg και 250 mg

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο (διχοτομούμενο) περιέχει 140,625 mg υδροχλωρικής τερβιναφίνης που αντιστοιχούν σε 125 mg τερβιναφίνης.

Κάθε δισκίο (διχοτομούμενο) περιέχει 281,25 mg υδροχλωρικής τερβιναφίνης που αντιστοιχούν σε 250 mg τερβιναφίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία διχοτομούμενα.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το TERBAFIN ενδείκνυται

- σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών για θεραπεία δερματοφυτιάσεων του τριχωτού της κεφαλής, του ψιλού δέρματος, των πτυχών, παλαμών και πελμάτων (tinea corporis, tinea cruris και tinea pedis), όταν η από του στόματος θεραπεία θεωρείται ενδεδειγμένη, λόγω της θέσεως, της σοβαρότητας και της εκτάσεως της μόλυνσης. Η διάγνωση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με άμεση μικροσκοπική εξέταση ξέσματος πάσχοντος ιστού ή με καλλιέργεια.

- σε ενήλικες για τη θεραπεία ονυχομυκητιάσεων προκαλούμενων από δερματόφυτα.

- σε παιδιά ηλικίας άνω των 2 ετών μόνο για τη θεραπεία δερματοφυτιάσεων του τριχωτού της κεφαλής, μόνο εφόσον η τοπική θεραπεία δεν είναι εφικτή.

**Σ η μ ε ί ω σ η :** Σε αντίθεση με την κρέμα TERBAFIN, τα δισκία TERBAFIN δεν είναι δραστικά στην ποικιλόχροα πιτυρίαση (Pityriasis versicolor), επίσης γνωστή ως ποικιλόχροα δερματοφυτία - Tinea versicolor)

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

##### **Παιδιά**

Η διάρκεια της θεραπείας ποικίλλει ανάλογα με την ένδειξη και τη βαρύτητα της μόλυνσης.

- Παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών: 250 mg μία φορά την ημέρα.
- Παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί, εκτός της ένδειξης «θεραπεία της δερματοφυτίασης του τριχωτού της κεφαλής» (βλ. κατωτέρω)

- Παιδιά ηλικίας άνω των 2 ετών μόνο για τη θεραπεία δερματοφυτιάσεων του τριχωτού της κεφαλής, μόνο εφόσον η τοπική θεραπεία δεν είναι εφικτή:
  - Παιδιά με βάρος κάτω των 20 kg: 62,5 mg (μισό δισκίο των 125 mg ή ένα τέταρτο του δισκίου των 250 mg) μία φορά την ημέρα.
  - Παιδιά με βάρος 20 kg έως 40 kg: 125 mg (ένα δισκίο των 125 mg ή μισό δισκίο των 250 mg) μία φορά την ημέρα.
  - Παιδιά με βάρος άνω των 40 kg: 250 mg (ένα δισκίο των 250 mg) μία φορά την ημέρα.

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε παιδιά κάτω των 2 ετών (συνήθως < 12 kg) για την ένδειξη «θεραπείας δερματοφυτίασης του τριχωτού της κεφαλής».

Απαιτείται να προηγηθεί της θεραπείας εργαστηριακή επιβεβαίωση της λοίμωξης με τοπικά επιχρίσματα και καλλιέργειες.

### **Ενήλικες**

250 mg μία φορά ημερησίως.

#### *Δερματοφυτιάσεις*

Οι συνιστώμενες διάρκειες θεραπείας είναι οι ακόλουθες:

- Δερματοφυτίαση ποδών-tinea pedis (μεσοδακτυλίων πτυχών, πελμάτων και τύπου moccasin): 2-6 εβδομάδες.
- Δερματοφυτίαση ψιλού δέρματος (tinea corporis): 2-4 εβδομάδες.
- Δερματοφυτίαση μηρογεννητικών πτυχών (tinea cruris): 2-4 εβδομάδες.

Πλήρης ύφεση των συμπτωμάτων και των σημείων της μόλυνσεως μπορεί να μην επέλθει αν δεν περάσουν αρκετές εβδομάδες αντιμυκητιασικής αγωγής.

#### *Μυκητιάσεις τριχωτού και κεφαλής*

- Τριχοφυτία τριχωτού/κεφαλής (tinea capitis): 4 εβδομάδες.

#### *Ονυχομυκητίαση ονύχων χειρών και ποδών*

Φαρμακευτική αγωγή διάρκειας 6 εβδομάδων είναι αρκετή για τη θεραπεία των μυκητιάσεων των ονύχων των χειρών. Για τις μυκητιάσεις των ονύχων των ποδών χρειάζεται αγωγή διάρκειας 3 μηνών, εκτός των μυκητιάσεων των μεγάλων δακτύλων για τις οποίες η διάρκεια της αγωγής μπορεί να χρειασθεί να υπερβεί τους 6 μήνες.

Μειωμένη ταχύτητα ανάπτυξης των ονύχων, κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, μπορεί να αποτελέσει ένδειξη για πιο παρατεταμένη χορήγηση του TERBAFIN. Σε νεαρής ηλικίας άτομα, στα οποία η ανάπτυξη των ονύχων είναι ταχύτερη χρειάζεται μικρότερης διάρκειας αγωγή.

Στις ονυχομυκητιάσεις, το μέγιστο του αποτελέσματος παρατηρείται μερικούς μήνες μετά την εξάλειψη των μυκήτων, την ίαση και το πέρας της αγωγής οπότε έχουν πλέον αναπτυχθεί πλήρως οι φυσιολογικοί όνυχες.

### **Επιπλέον πληροφορίες σε ειδικούς πληθυσμούς**

#### **Ηπατική δυσλειτουργία**

Τα δισκία TERBAFIN αντενδείκνυνται σε ασθενείς με χρόνια ή ενεργό ηπατική νόσο (βλέπε παραγράφους 4.3 Αντενδείξεις και 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

#### **Νεφρική δυσλειτουργία**

Η χρήση των δισκίων TERBAFIN δεν έχει μελετηθεί ικανοποιητικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και συνεπώς δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό (βλέπε παραγράφους 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

### **Παιδιατρικοί ασθενείς**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών (συνήθως <12kg).

**Ηλικιωμένοι ασθενείς** Δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποδηλώνουν ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς χρειάζονται διαφορετική δοσολογία ή ότι εμφανίζουν διαφορετικές ανεπιθύμητες ενέργειες από εκείνες που εμφανίζονται σε νεότερους ασθενείς. Όταν συνταγογραφούνται δισκία TERBAFIN σε ασθενείς αυτής της ηλικιακής ομάδας, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα προϋπάρχουσας ηπατικής ή νεφρικής δυσλειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

### Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία λαμβάνονται από του στόματος με νερό. Θα πρέπει να λαμβάνονται κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε μέρα και μπορούν να λαμβάνονται με άδειο στομάχι ή μετά από γεύμα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στην τερβιναφίνη και σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα των δισκίων TERBAFIN.
- Χρόνια ή ενεργός ηπατική νόσος.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ηπατική λειτουργία

Τα δισκία TERBAFIN αντενδείκνυνται σε ασθενείς με χρόνια ή ενεργό ηπατική νόσο.

Πριν τη συνταγογράφηση των δισκίων TERBAFIN πρέπει να διενεργείται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας διότι ηπατοτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με ή χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο. Συνεπώς, συνιστάται περιοδικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας (μετά από θεραπεία 4-6 εβδομάδων). Το TERBAFIN πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε περίπτωση αύξησης των τιμών των ηπατικών δοκιμασιών. Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με δισκία τερβιναφίνης, έχουν καταγραφεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας (κάποιες κατέληξαν, κάποιες χρειάστηκαν μεταμόσχευση ήπατος). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ηπατικής ανεπάρκειας, οι ασθενείς έπασχαν από σοβαρά υποκείμενα συστηματικά νοσήματα (βλ. παραγράφους 4.3 Αντενδείξεις και 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Οι ασθενείς στους οποίους συνταγογραφούνται δισκία TERBAFIN πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αναφέρουν άμεσα τυχόν συμπτώματα επίμονης ανεξήγητης ναυτίας, μειωμένης όρεξης, κόπωσης, εμέτου, άλγους στην άνω δεξιά κοιλιακή χώρα ή ίκτερου, σκούρα ούρα ή ανοικτόχρωμα κόπρανα. Σε ασθενείς με αυτά τα συμπτώματα απαιτείται διακοπή της λήψης από του στόματος τερβιναφίνης και πρέπει να γίνεται άμεση αξιολόγηση της ηπατικής τους λειτουργίας.

#### Δερματολογικές επιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα) έχουν καταγραφεί πολύ σπάνια σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με δισκία τερβιναφίνης. Εάν προοδευτικά παρουσιασθεί εξάνθημα, η θεραπεία με δισκία TERBAFIN θα πρέπει να διακοπεί.

Η τερβιναφίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ψωρίαση ή ερυθματώδη λύκο διότι μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αναφέρθηκαν πολύ σπάνιες περιπτώσεις επιδείνωσης και υποτροπής της ψωρίασης και του δερματικού και συστηματικού ερυθματώδους λύκου.

#### Αιματολογικές επιδράσεις

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις δυσκρασιών του αίματος (ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία, πανκυτταροπενία) σε ασθενείς υπό θεραπεία με δισκία τερβιναφίνης. Η αιτιολογία οποιασδήποτε δυσκρασίας του αίματος σε ασθενείς υπό θεραπεία με δισκία τερβιναφίνης πρέπει να αξιολογείται και να εξετάζεται πιθανή αλλαγή στο θεραπευτικό σχήμα, συμπεριλαμβανομένης και της διακοπής της αγωγής με δισκία τερβιναφίνης.

#### Νεφρική λειτουργία

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50mL/min ή κρεατινίνη ορού > 300μmol/L) η χρήση των δισκίων τερβιναφίνης δεν έχει μελετηθεί ικανοποιητικά, συνεπώς δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

#### Αλληλεπιδράσεις

*In vitro* και *in vivo* μελέτες έχουν δείξει ότι η τερβιναφίνη αναστέλλει τον μεταβολισμό του CYP2D6. Επομένως, ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με φάρμακα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6, π.χ. ορισμένοι εκπρόσωποι των φαρμακευτικών κατηγοριών, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, β-αποκλειστές, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), αντιαρρυθμικά (συμπεριλαμβανομένων τάξης 1A, 1B και 1C) και εκλεκτικοί αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO-Is type B), θα πρέπει να παρακολουθούνται, ιδιαίτερα αν το συγχορηγούμενο φάρμακο έχει στενό θεραπευτικό εύρος (βλ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### **Παρατηρηθείσες αλληλεπιδράσεις που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη**

##### **Αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν τη χρήση του TERBAFIN**

Η κάθαρση της τερβιναφίνης από το πλάσμα μπορεί να επιταχυνθεί από φάρμακα που επάγουν τον μεταβολισμό και να μειωθεί από φάρμακα τα οποία αναστέλλουν το κυτόχρωμα P450. Όπου η συγχορήγηση τέτοιων φαρμάκων είναι αναγκαία, η δοσολογία των δισκίων TERBAFIN μπορεί να χρειασθεί ανάλογη προσαρμογή.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορούν να αυξήσουν τη δράση ή τη συγκέντρωση της τερβιναφίνης στο πλάσμα

Η σιμετιδίνη μείωσε την κάθαρση της τερβιναφίνης κατά 33%.

Η φλουκοναζόλη αύξησε την C<sub>max</sub> και την AUC της τερβιναφίνης κατά 52% και 69% αντίστοιχα, λόγω αναστολής των ενζύμων CYP2C9 και CYP3A4. Παρόμοια αύξηση στην έκθεση πιθανώς να παρατηρηθεί κατά τη συγχορήγηση της τερβιναφίνης και με άλλα φάρμακα τα οποία αναστέλλουν και τα δύο ένζυμα, το CYP2C9 και το CYP3A4, όπως η κετοκοναζόλη και η αμιοδαρόνη.

#### **Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορούν να μειώσουν τη δράση ή τη συγκέντρωση της τερβιναφίνης στο πλάσμα**

Η ριφαμπικίνη αύξησε την κάθαρση της τερβιναφίνης κατά 100%.

#### **Αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα**

Η τερβιναφίνη μπορεί να αυξήσει τη δράση ή τη συγκέντρωση στο πλάσμα των παρακάτω φαρμακευτικών προϊόντων

Ενώσεις που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6

*In vitro* και *in vivo* μελέτες έχουν δείξει ότι η τερβιναφίνη αναστέλλει τον μεταβολισμό μέσω του CYP2D6. Αυτά τα ευρήματα πιθανά να είναι κλινικής σημασίας για φαρμακευτικές ουσίες που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6, π.χ. ορισμένοι εκπρόσωποι των εξής φαρμακευτικών κατηγοριών: τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, β-αποκλειστές, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, αντιαρρυθμικά (συμπεριλαμβάνονται οι τάξεις 1A, 1B και 1C) και εκλεκτικοί αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO-Is) Type B, ιδιαίτερα αν οι ενώσεις αυτές έχουν στενό θεραπευτικό εύρος (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Η τερβιναφίνη μείωσε την κάθαρση της δεσιπραμίνης κατά 82% (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Σε μελέτες σε υγιή άτομα που χαρακτηρίζονται από εκτεταμένο μεταβολισμό της δεξτρομεθορφάνης (αντιβηχικό και επισημασμένο υπόστρωμα CYP2D6), η τερβιναφίνη αύξησε τον μεταβολικό λόγο δεξτρομεθορφάνης/δεξτρορφάνης στα ούρα κατά 16 έως 97 φορές κατά μέσον όρο. Ως εκ τούτου, η τερβιναφίνη πιθανόν να μετατρέπει την κατάσταση ατόμων με εκτεταμένο μεταβολισμό CYP2D6 σε πτωχό μεταβολισμό.

Καφεΐνη

Η τερβιναφίνη μείωσε την κάθαρση της ενδοφλεβίως χορηγούμενης καφεΐνης κατά 19%.

**Πληροφορίες για άλλα φάρμακα τα οποία συγχορηγούμενα με το δισκία τερβιναφίνης δεν έχουν καμία ή έχουν αμελητέες αλληλεπιδράσεις**

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών που έγιναν *in vitro* και σε υγιείς εθελοντές, η τερβιναφίνη παρουσιάζει αμελητέο δυναμικό αναστολής ή ενίσχυσης της κάθαρσης των περισσότερων φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω του συστήματος του κυτοχρώματος P 450 (λ.χ. τερφεναδίνη, τριαζολάμη, τολβουταμίδη ή αντισυλληπτικά από το στόμα) με εξαίρεση αυτά που μεταβολίζονται μέσω του CYP2D6 (βλ. παρακάτω).

Η τερβιναφίνη δεν παρεμβαίνει στην κάθαρση της αντιπυρίνης ή της διγοξίνης.

Δεν υπήρξε καμία επίδραση της τερβιναφίνης στη φαρμακοκινητική της φλουκοναζόλης. Επιπλέον δεν υπήρξε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση ανάμεσα στην τερβιναφίνη και τα πιθανά συγχορηγούμενα φάρμακα κοτριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη και σουλφαμεθοξαζόλη), ζιδοβουδίνη ή θεοφυλλίνη.

Σε ασθενείς που ελάμβαναν δισκία τερβιναφίνης ταυτόχρονα με από του στόματος αντισυλληπτικά, έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις διαταραχών του καταμήνιου κύκλου, αν και η επίπτωση τέτοιων διαταραχών παραμένει εντός της καθιερωμένης επίπτωσης που παρατηρείται σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνον αντισυλληπτικά .

**Η τερβιναφίνη μπορεί να μειώσει τη δράση ή τη συγκέντρωση στο πλάσμα των παρακάτω φαρμακευτικών προϊόντων**

Η τερβιναφίνη αύξησε την κάθαρση της κυκλοσπορίνης κατά 15%.

## **Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-τροφής/ποτού**

Η βιοδιαθεσιμότητα της τερβιναφίνης επηρεάζεται σε μέτριο βαθμό από την τροφή (αύξηση της AUC μικρότερη από 20%), αλλά όχι τόσο ώστε να απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις διαταραχών του καταμήνιου κύκλου σε ασθενείς που ελάμβαναν δισκία τερβιναφίνης ταυτόχρονα με αντισυλληπτικά από του στόματος, αν και η επίπτωση τέτοιων διαταραχών παραμένει εντός της καθιερωμένης επίπτωσης που παρατηρείται σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνον αντισυλληπτικά.

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ειδικές συστάσεις για τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.

### Εγκυμοσύνη

Οι μελέτες εμβρυοτοξικότητας της τερβιναφίνης σε ζώα δεν υποδηλώνουν καμία ανεπιθύμητη ενέργεια. Δεδομένου ότι η καταγεγραμμένη κλινική εμπειρία σε εγκύους γυναίκες είναι πολύ περιορισμένη, τα δισκία TERBAFIN δεν θα πρέπει να χορηγούνται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν τα δυνητικά οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων.

### Θηλασμός

Η τερβιναφίνη απεκκρίνεται στο γάλα των γυναικών, γι' αυτό το λόγο οι μητέρες που παίρνουν δισκία TERBAFIN δεν πρέπει να θηλάζουν.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν σχετικές πληροφορίες από την εμπειρία σε ανθρώπους. Οι μελέτες γονιμότητας σε επίμους δεν έδειξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα ή στην ικανότητα αναπαραγωγής.

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την επίδραση των δισκίων τερβιναφίνης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ασθενείς που αισθάνονται ζάλη ως ανεπιθύμητη ενέργεια, θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση και τη χρήση μηχανημάτων.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί στις κλινικές μελέτες ή μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (Πίνακας 1) κατηγοριοποιούνται ανά οργανικό σύστημα κατά MedDRA. Σε κάθε οργανικό σύστημα οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα εμφάνισης, με πρώτη την πιο συχνή χρησιμοποιώντας. Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά μειούμενης σοβαρότητας. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας της κάθε ανεπιθύμητης ενέργειας βασίζεται στον ακόλουθο κανόνα (CIOMS III): πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

**Πίνακας 1** Ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

---

### Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

---

<i>Όχι συχνές:</i>	Αναιμία
<i>Πολύ σπάνιες:</i>	Ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία, πανκυτταροπενία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
<i>Πολύ σπάνιες:</i>	Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις αγγειοοίδημα, (συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος), δερματικός και συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
<i>Συχνές:</i>	Κατάθλιψη
<i>Όχι συχνές:</i>	Άγχος
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
<i>Πολύ συχνές:</i>	Κεφαλαλγία
<i>Συχνές:</i>	Δυσγευσία* συμπεριλαμβανομένης της αγευσίας*, ζάλη
<i>Όχι συχνές:</i>	Παραισθησία και υπαισθησία
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
<i>Συχνές:</i>	Οπτική δυσλειτουργία
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
<i>Όχι συχνές:</i>	Εμβοές
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>	
<i>Πολύ συχνές:</i>	Γαστρεντερικά συμπτώματα (διάταση της κοιλίας, μειωμένη όρεξη, δυσπεψία, ναυτία, ήπιο κοιλιακό άλγος, διάρροια)
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
<i>Σπάνιες:</i>	Ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα, ίκτερος, χολόσταση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα (βλ. παράγραφο 6 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις)
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
<i>Πολύ συχνές:</i>	Εξάνθημα, κνίδωση
<i>Όχι συχνές:</i>	Αντίδραση φωτοευαισθησίας
<i>Πολύ σπάνιες:</i>	Σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση, πολύμορφο ερύθημα, τοξικό δερματικό εξάνθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, πομφολυγώδης δερματίτιδα, ψωριασιόμορφο εξάνθημα ή έξαρση της ψωρίασης, αλωπεκία.
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
<i>Πολύ συχνές:</i>	Μυοσκελετικές αντιδράσεις (αρθραλγία, μυαλγία)
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
<i>Όχι συχνές:</i>	Πυρεξία
<i>Συχνές:</i>	Κόπωση

\*Υπογευσία, συμπεριλαμβανομένης της αγευσίας, η οποία συνήθως υποχωρεί εντός μερικών εβδομάδων μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις παρατεταμένης υπογευσίας.

\*\*Μειωμένο σωματικό βάρος οφειλόμενο σε δυσγευσία.

**Πίνακας 2**      **Ανεπιθύμητες ενέργειες από αυθόρμητες αναφορές και βιβλιογραφία (συχνότητα μη γνωστή)**

### **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

Αναφυλακτική αντίδραση, αντίδραση ομοιάζουσα με ορονοσία

### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Ανοσμία συμπεριλαμβανομένης της μόνιμης ανοσμίας, υποσμία

### **Οφθαλμικές διαταραχές**

Θαμπή όραση, μειωμένη οπτική οξύτητα

### **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου**

Υποακοΐα, έκπτωση της ακουστικής οξύτητας

### **Αγγειακές διαταραχές**

Αγγειίτιδα

### **Διαταραχές του γαστρεντερικού**

Παγκρεατίτιδα

### **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**

Φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα

### **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού**

Ραβδομύτωση

### **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**

Γριπώδης συνδρομή

### **Παρακλινικές εξετάσεις**

Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος

### **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών**

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος:

<http://www.eof.gr>

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Έχουν αναφερθεί κάποιες περιπτώσεις υπερδοσολογίας (μέχρι 5g), που είχαν ως αποτέλεσμα εμφάνιση κεφαλαλγίας, ναυτίας, επιγαστρικού άλγους και ζάλης.

Η συνιστώμενη αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας είναι πρωτίστως η απομάκρυνση του φαρμάκου με τη χορήγηση ενεργού άνθρακα και εάν χρειασθεί, συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκητιασικοί από του στόματος παράγοντες, κωδικός ATC: D01BA02



### Μηχανισμός δράσης

Η τερβιναφίνη είναι μια αλλυλαμίνη, η οποία έχει ένα ευρύ φάσμα δράσης κατά των παθογόνων μυκήτων του δέρματος, τριχών και νυχιών που περιλαμβάνει δερματόφυτα, όπως *Trichophyton* (δηλ. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (δηλ. *M. canis*), *Epidermophyton floccosum*, ζυμομύκητες του είδους *Candida* (δηλ. *C. albicans*) και *Malassezia*. Σε χαμηλές πυκνότητες, η τερβιναφίνη είναι μυκητοκτόνος κατά των δερματοφύτων, των ευρωτομυκήτων και ορισμένων δίμορφων μυκήτων. Η δράση της κατά των ζυμομυκήτων είναι μυκητοκτόνος ή μυκητοστατική, ανάλογα με το είδος του ζυμομύκητος.

Η τερβιναφίνη παρεμβαίνει ειδικώς σ' ένα πρώιμο στάδιο της βιοσύνθεσης της εργοστερόλης των μυκήτων. Αυτό οδηγεί σε ανεπάρκεια εργοστερόλης και σε ενδοκυττάρια συσσώρευση σκουαλενίου, με αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο των μυκήτων.

Η τερβιναφίνη δρα αναστέλλοντας τη δράση της εποξειδάσης του σκουαλενίου στην κυτταρική μεμβράνη των μυκήτων. Το ένζυμο εποξειδάση του σκουαλενίου δεν συνδέεται με το σύστημα του κυτοχρώματος P 450.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Όταν χορηγείται από το στόμα, το φάρμακο συγκεντρώνεται στο δέρμα και τους όνυχες σε επίπεδα συνοδευόμενα από μυκητοκτόνο δράση.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση, η τερβιναφίνη απορροφάται καλά (>70%) Μια εφάπαξ δόση 250 mg τερβιναφίνης από το στόμα οδήγησε σε μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα 1,30 µg/ml 1,5 ώρα μετά τη λήψη. Σε σταθερή κατάσταση (σταθερή κατάσταση 70% επιτυγχάνεται περίπου σε 28 ημέρες), σε σύγκριση με μια απλή δόση, η μέγιστη συγκέντρωση της τερβιναφίνης ήταν περίπου 25% υψηλότερη και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) του πλάσματος αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 2,3.

### Κατανομή

Η τερβιναφίνη συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (99%). Λόγω του ότι είναι λιπόφιλη, διαχέεται ταχέως στην επιδερμίδα και συγκεντρώνεται στην κερατίνη στιβάδα. Η τερβιναφίνη απεκκρίνεται επίσης στο σμήγμα επιτυγχάνοντας έτσι υψηλές πυκνότητες στους θύλακες των τριχών, στις τρίχες και στο πλούσιο σε σμήγμα δέρμα. Επίσης κατανέμεται στο πέταλο του όνυχος μέσα στις πρώτες λίγες εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας.

### Βιομετασχηματισμός/Μεταβολισμός

Η τερβιναφίνη μεταβολίζεται ταχέως και εκτενώς από επτά τουλάχιστον CYP ισοένζυμα με μέγιστη συνεισφορά από τα CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 και CYP2C19.

Οι μεταβολίτες δεν έχουν καμία αντιμυκητιασική δράση.

### Αποβολή

Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται κατ' εξοχήν από τα ούρα. Από την αύξηση της AUC στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση υπολογίστηκε ένας αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής ~30 ώρες. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων ακολουθούμενη από εκτεταμένη λήψη δειγμάτων αίματος απεκάλυψε τριφασική αποβολή με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 16,5 ημέρες.

### Βιοδιαθεσιμότητα

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τερβιναφίνης μετά από λήψη δισκίων τερβιναφίνης σαν αποτέλεσμα μεταβολισμού πρώτης διόδου είναι περίπου 50%.

### Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές εξαρτώμενες από την ηλικία μεταβολές των συγκεντρώσεων της τερβιναφίνης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση.

Φαρμακοκινητικές μελέτες, με εφάπαξ δόση, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 50 mL/min) ή με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο έδειξαν ότι η κάθαρση των δισκίων τερβιναφίνης μπορεί να μειωθεί περίπου 50%.

### **Κλινικές μελέτες**

#### Ονυχομυκητίαση

Η αποτελεσματικότητα των δισκίων τερβιναφίνης στη θεραπεία της ονυχομυκητίασης αποδεικνύεται από την απάντηση των ασθενών με ονυχομυκητίαση ποδών και/ή χειρών που συμμετείχαν σε τρεις κλινικές μελέτες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις ΗΠΑ/Καναδά (SFD301, SF5 και SF1508).

Τα αποτελέσματα της πρώτης μελέτης σε ονυχομυκητίαση ποδών, την 48<sup>η</sup> εβδομάδα (12 εβδομάδες θεραπείας και 36 εβδομάδες παρακολούθησης μετά το πέρας της αγωγής), απέδειξαν μυκητολογική ίαση, οριζόμενη ως αρνητική ΚΟΗ και ταυτόχρονα αρνητική καλλιέργεια, στο 70% των ασθενών. Πενήντα εννέα τοις εκατό (59%) των ασθενών είχαν αποτελεσματική θεραπεία (μυκητολογική ίαση και κλινική ίαση ή ανάπτυξη >5mm νέου υγιούς όνυχα) και 38% των ασθενών εμφάνισαν μυκητολογική ίαση και κλινική ίαση (0% προσβολή του όνυχα).

Σε μια δεύτερη μελέτη σε ονυχομυκητίαση ποδών από δερματόφυτα, όπου στις καλλιέργειες αναπτύχθηκαν επίσης μη-δερματόφυτα, αποδείχθηκε παρόμοια αποτελεσματικότητα κατά των δερματοφυτών. Ο παθογενετικός ρόλος των μη-δερματοφυτών, που αναπτύχθηκαν στις καλλιέργειες επί εδάφους δερματοφυτικής ονυχομυκητίασης, δεν έχει τεκμηριωθεί. Η κλινική σημασία αυτής της συσχέτισης παραμένει άγνωστη.

Τα αποτελέσματα της μελέτης στην ονυχομυκητίαση χειρών, την 24<sup>η</sup> εβδομάδα (6 εβδομάδες θεραπείας και 18 εβδομάδες παρακολούθησης μετά το πέρας της αγωγής), απέδειξαν μυκητολογική ίαση στο 79% των ασθενών, αποτελεσματική θεραπεία στο 75% των ασθενών και μυκητολογική ίαση συν κλινική ίαση στο 59% των ασθενών.

Ο μέσος χρόνος έως την επιτυχή θεραπεία της ονυχομυκητίασης ήταν περίπου 10 μήνες για την πρώτη μελέτη σε ονυχομυκητίαση ποδών και 4 μήνες για τη μελέτη σε ονυχομυκητίαση χειρών. Στην πρώτη μελέτη σε ονυχομυκητίαση ποδών, για τους ασθενείς που αξιολογήθηκαν τουλάχιστον έξι μήνες μετά την επίτευξη κλινικής ίασης και τουλάχιστον ένα έτος μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με τερβιναφίνη, το ποσοστό κλινικής υποτροπής ήταν περίπου 15%.

#### Δερματοφυτία του τριχωτού της κεφαλής

Σε τρεις συγκριτικές μελέτες αποτελεσματικότητας (SF 8001, SFE 304, SF 8002) χορηγήθηκε από του στόματος τερβιναφίνη (62,5 – 250 mg ημερησίως) σε σύνολο 117 αξιολογήσιμων ασθενών, από τους οποίους περισσότεροι από 97% ήταν παιδιά. Η ημερήσια δόση χορηγείτο μία φορά την ημέρα, μετά το βραδινό γεύμα, επί 4 εβδομάδες (τερβιναφίνη) ή 8 εβδομάδες (γκριζεοφουλβίνη). Η αποτελεσματικότητα, τεκμηριωμένη με αρνητικές μυκητολογικές εξετάσεις και μείωση της συμπτωματολογίας, αξιολογήθηκε στις 8 εβδομάδες και στην παρακολούθηση (12<sup>η</sup> εβδομάδα για τις μελέτες SF 8001 και SFE 304, 24<sup>η</sup> εβδομάδα για τη μελέτη SF 8002). Αρνητικές μυκητολογικές εξετάσεις κατά την παρακολούθηση επετεύχθησαν στο 85%, 88% και 72% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε τερβιναφίνη στις τρεις μελέτες – τα αντίστοιχα ποσοστά για τη γκριζεοφουλβίνη ήταν 73%, 89% και 69%. Η προκύπτουσα μεταβλητή «αποτελεσματική θεραπεία» (αρνητική μυκητολογική εικόνα και κανένα, ή μόνο ήπια, συμπτώματα και σημεία) επετεύχθη στο 82%, 78% και 69% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τερβιναφίνη, συγκριτικά με το 66%, 74% και 59% των ασθενών που έλαβαν γκριζεοφουλβίνη, η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ της τερβιναφίνης στη μελέτη SF 8001.

Έχουν ολοκληρωθεί δύο μελέτες φάσεως II για τον καθορισμό της διάρκειας της θεραπείας σε συνολικά 342 ασθενείς (κυρίως παιδιά) με *T. Capitis*.

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη παραλλήλων ομάδων, διάρκειας 12 εβδομάδων διενεργήθηκε στις ΗΠΑ και τον Καναδά σε παιδιά με δερματοφυτία του τριχωτού της κεφαλής οφειλόμενη σε τριχόφυτα (SFO327C T201). Σκοπός της μελέτης ήταν να καθοριστεί η βέλτιστη διάρκεια (1, 2 ή 4 εβδομάδες) και η ασφάλεια της θεραπείας με τερβιναφίνη (δισκία), χορηγούμενης μία φορά την ημέρα σε δόσεις προσαρμοζόμενες ανάλογα με το βάρος.

Μια δεύτερη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη παραλλήλων ομάδων, διάρκειας 16 εβδομάδων διενεργήθηκε στην Ευρώπη σε ασθενείς (>4 ετών) με δερματοφυτία του τριχωτού της κεφαλής οφειλόμενη σε μικρόσπορο. Τα σκέλη διαφορετικής διάρκειας θεραπείας με τερβιναφίνη (6, 8, 10, και 12 εβδομάδες) ήταν διπλά τυφλά, ενώ το σκέλος του δραστικού συγκριτικού φαρμάκου, της γκριζεοφουλβίνης, ήταν ανοιχτό (SFO327C T202). Σκοπός της μελέτης ήταν να προσδιοριστεί η ασφαλής και πλέον ενδεδειγμένη διάρκεια της θεραπείας με τερβιναφίνη (δισκία) σε ασθενείς με *Tinea capitis* προκαλούμενη από είδη *Microsporum*. Η δοσολογία της τερβιναφίνης υπολογιζόταν με βάση το σωματικό βάρος και στις δύο μελέτες ως εξής: <20 kg: 62,5 mg, 20-40 kg: 125 mg, >40 kg: 250 mg, χορηγούμενη μία φορά την ημέρα. Και στις δύο μελέτες η τερβιναφίνη ήταν πολύ καλά ανεκτή. Η ανάλυση των δεδομένων αποτελεσματικότητας έδειξε ότι αμφότερες οι θεραπείες, διάρκειας 2 και 4 εβδομάδων, εξασφάλισαν καλή αποτελεσματικότητα στην *Tinea capitis* από τριχόφυτα. Στη μελέτη σε μικρόσπορο, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στα ποσοστά πλήρους ίασης ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας με διαφορετική διάρκεια και η θεραπεία των 6 εβδομάδων έδειξε υψηλά ποσοστά πλήρους ίασης (62%) με καλή ανεκτικότητα και συμμόρφωση. Αυτά τα αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι η τερβιναφίνη μείωσε τη διάρκεια της θεραπείας από 6-8 εβδομάδες σε μόλις 2-4 εβδομάδες στην *Tinea capitis* από τριχόφυτα συγκριτικά με την καθιερωμένη θεραπεία με γκριζεοφουλβίνη. Στις κλινικές μελέτες φάσεως II που έγιναν σε *Tinea capitis*, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από τα 588 παιδιά που συμμετείχαν, ήταν γενικά ήπιες, σχετικά σπάνιες και είχαν συχνά αμφίβολη συσχέτιση με τη θεραπεία. Υπήρξαν 11 αναφορές αυξημένων επιπέδων SGPT και μία αναφορά απώλειας γεύσης. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπια γαστρεντερικά ή δερματικά συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα ενδεικτικά συνοδών λοιμώξεων.

Μυκητιασικές λοιμώξεις του δέρματος (Δερματοφυτία ψιλού δέρματος, Δερματοφυτία μηρογεννητικών πτυχών, Δερματοφυτία ποδών) και λοιμώξεις του δέρματος από ζυμομύκητες του γένους *Candida* (π.χ. *Candida albicans*) στις οποίες η συστηματική θεραπεία θεωρείται κατάλληλη λόγω εντόπισης, σοβαρότητας ή έκτασης της λοίμωξης.

Τρεις ελεγχόμενες, διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές μελέτες 5OR (μελέτη 4 εβδομάδων), 6-7OR (μελέτη 4 εβδομάδων) και 11-21OR (μελέτη 6 εβδομάδων), αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των δισκίων τερβιναφίνης στη θεραπεία της δερματοφυτίας ψιλού δέρματος / μηρογεννητικών πτυχών.

Δύο διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (5OR, 6-7OR) αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της τερβιναφίνης 125mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με διάγνωση *Tinea corporis/cruris*. Οι μελέτες περιελάμβαναν συνολικά 46 τυχαιοποιημένους ασθενείς στην τερβιναφίνη και 49 στο εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τα δημογραφικά στοιχεία και το ιστορικό των ασθενών. Η αποτελεσματικότητα, αποδεδειγμένη με αρνητικές μυκητολογικές εξετάσεις και μείωση της κλινικής συμπτωματολογίας, αξιολογήθηκε την 4<sup>η</sup> εβδομάδα και στην εξέταση της παρακολούθησης. Και στις δύο μελέτες, παρατηρήθηκε ελάχιστη αποτελεσματικότητα στους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο συγκριτικά με την αποτελεσματικότητα της από του στόματος χορηγούμενης τερβιναφίνης στο τέλος της θεραπείας και στην παρακολούθηση.

Η τρίτη μελέτη (11-21OR), μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη 6 εβδομάδων συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τερβιναφίνης 125mg b.i.d έναντι της γκριζεοφουλβίνης 250mg b.i.d. Εκατόν είκοσι έξι (126) ασθενείς σε κάθε ομάδα περιελήφθησαν στην

ανάλυση της αποτελεσματικότητας. Αυτή η μελέτη έδειξε υψηλά ποσοστά μυκητολογικής ίασης και μείωσης των σημείων και συμπτωμάτων στο σκέλος της μελέτης της θεραπείας με τερβιναφίνη και σημαντικά καλύτερη (93-94%) συνολική αποτελεσματικότητα στο τέλος της θεραπείας και στην παρακολούθηση της τερβιναφίνης 125mg b.i.d συγκριτικά με την συνολική αποτελεσματικότητα 86-87% του συγκριτικού φαρμάκου.

Εν περιλήψει, η τερβιναφίνη 125mg b.i.d χορηγούμενη για διάστημα 4-6 εβδομάδων απέδειξε στατιστικά ανώτερη αποτελεσματικότητα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και την γκριζεοφουλβίνη στη θεραπεία της δερματοφυτίας ψιλού δέρματος/μηρογεννητικών πτυχών στις προαναφερθείσες κύριες μελέτες αποτελεσματικότητας.

Μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 4 εβδομάδων (SF 00438) συνέκρινε την τερβιναφίνη 125 b.i.d με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με καντιντίαση δέρματος. Είκοσι δύο ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε κάθε σκέλος θεραπείας, 19 από τους οποίους αξιολογήθηκαν αντίστοιχα. Από εκείνους, 29% των ασθενών του σκέλους της τερβιναφίνης και 17% των ασθενών του placebo επέδειξαν μυκητολογική ίαση στο τέλος της αγωγής και 67% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τερβιναφίνη είχαν αρνητικά μυκητολογικά ευρήματα στο τέλος της παρακολούθησης. Δεδομένων των παραπάνω ποσοστών ανταπόκρισης, η ελάχιστη διάρκεια της θεραπείας με τερβιναφίνη θα πρέπει να είναι 2 εβδομάδες και περίπου οι μισοί ασθενείς θα χρειασθούν θεραπεία 3-4 εβδομάδων για την επίτευξη ίασης.

Δύο διπλά τυφλές, ελεγχόμενες μελέτες συνέκριναν την τερβιναφίνη 125mg b.i.d με εικονικό φάρμακο (39-40OR) και με γκριζεοφουλβίνη (39-40OR) στη θεραπεία της δερματοφυτίας ποδών. Και οι δύο μελέτες ενέταξαν ασθενείς με χρόνια, υποτροπιάζουσα νόσο. Στη μελέτη 39-40OR, 65% των ασθενών υπό θεραπεία με τερβιναφίνη ανέφεραν μυκητολογική ίαση στην παρακολούθηση ενώ κανένας ασθενής υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο δεν ανταποκρίθηκε. Στη μελέτη 20OR, η τερβιναφίνη αποδείχθηκε πολύ αποτελεσματικό, με ίαση 88% στην παρακολούθηση, μετά από θεραπεία 6 εβδομάδων συγκριτικά με 45% των ασθενών της γκριζεοφουλβίνης. Αυτοί οι ασθενείς όταν εξετάστηκαν μετά από 10 μήνες, εμφάνισαν ποσοστά ίασης 94% συγκριτικά με αποτελεσματικότητα 30% της γκριζεοφουλβίνης στον ίδιο πληθυσμό ασθενών.

**Πίνακας 2** Κύριες μελέτες αποτελεσματικότητας – Δερματοφυτία ψιλού δέρματος/μηρογεννητικών πτυχών, Δερματοφυτία ποδών, Καντιντιασικές λοιμώξεις

Μελέτη	Τύπος	Φάρμακο	Νο. αξιολογήσιμων ασθενών	Αποσύρσεις	Αρνητικά μυκητολογικά αποτελέσματα %		Κλινικά αποτελέσματα	
					Τέλος αγωγής	Παρακολούθηση	Τέλος αγωγής	Παρακολούθηση
5OR	4εβδ DB-placebo	Τερβιναφίνη 125 b.i.d	13	4	64	89	54	62
		Placebo	15	2	0	0	0	0
6-7OR	4εβδ DB-placebo	Τερβιναφίνη 125 b.i.d	33	8	97	97	85	91
		Placebo	34	6	29	36	12	12
11-21OR	6εβδ 125 b.i.d DB-Γκριζεοφουλβίνη	Τερβιναφίνη 125 b.i.d	126	13	95	100	93	94
		Γκριζεοφουλβίνη 250 b.i.d	126	16	88	94	87	86

Μελέτη	Τύπος	Φάρμακο	Νο. αξιολογήσιμων ασθενών	Αποσύρσεις	Αρνητικά μυκητολογικά αποτελέσματα %		Κλινικά αποτελέσματα	
					Τέλος αγωγής Παρακολούθηση	Τέλος αγωγής Παρακολούθηση	Τέλος αγωγής Παρακολούθηση	Τέλος αγωγής Παρακολούθηση
SF 00438	2εβδ DB-placebo	Τερβιναφίνη 125 b.i.d	19	3	29	67	11	47
		Placebo	19	3	17	47	11	11
39-40OR	6εβδ 125 b.i.d DB-placebo	Τερβιναφίνη 125 b.i.d	23	3	68	77	59	65
		Placebo	18	6	13	0	0	0
20OR	6εβδ 125 b.i.d DB-Γκριζεοφουλβίνη	Τερβιναφίνη 125 b.i.d	16	2	94	100	75	88
		Γκριζεοφουλβίνη 250 b.i.d	12	6	27	55	27	45

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μακράς διάρκειας μελέτες (ως 1 έτους) που έγιναν σε αρουραίους και σκύλους, δεν παρατηρήθηκαν αξιόλογα φαινόμενα τοξικότητας για δόσεις από του στόματος της τάξεως των 100 mg/kg ανά ημέρα. Σε υψηλότερες δόσεις, το ήπαρ και πιθανώς οι νεφροί αναγνωρίστηκαν ως δυνητικοί στόχοι.

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών που πραγματοποιήθηκε σε ποντικούς, δεν διαπιστώθηκαν νεοπλασματικά ή άλλα παθολογικά ευρήματα αποδιδόμενα στη θεραπεία, για ημερήσιες δόσεις μέχρι 130 mg/kg (σε αρσενικούς) και 156 mg/kg (σε θηλυκούς) την ημέρα. Σε μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους με από του στόματος χορήγηση τερβιναφίνης στα υψηλότερα επίπεδα (69mg/kg ημερησίως), παρατηρήθηκε στους αρσενικούς αυξημένη συχνότητα εμφάνισης όγκων στο ήπαρ. Οι αλλοιώσεις αυτές οι οποίες σχετίζονται με πολλαπλασιασμό των μικροσωματίων στα κύτταρα ήπατος θεωρούνται ως ειδικές του είδους, δεδομένου ότι δεν παρατηρήθηκαν σε μελέτες καρκινογένεσης σε ποντικούς ή σε άλλες μελέτες με ποντικούς, σκύλους ή πιθήκους.

Κατά τη διάρκεια των μελετών με υψηλές δόσεις σε πιθήκους, παρατηρήθηκαν διαθλαστικές ανωμαλίες του αμφιβληστροειδούς χιτώνα στις υψηλότερες δόσεις. (Όριο μη τοξικότητας 50 mg/kg). Οι ανωμαλίες αυτές συσχετίστηκαν με την παρουσία ενός μεταβολίτη της τερβιναφίνης στους οφθαλμικούς ιστούς και εξαφανίστηκαν με συνέχιση της θεραπείας. Δε συσχετίστηκαν με τις ιστολογικές αλλοιώσεις.

Σε μια μελέτη 8 εβδομάδων σε νεαρούς αρουραίους με από του στόματος δόση σε επίπεδο μη τοξικό (NTEL) περίπου στα 100 mg/kg/ημέρα, μοναδικό εύρημα ήταν ελαφρά αυξημένο ηπατικό βάρος, ενώ σε ώριμα σε ηλικία σκυλιά με δόση μεγαλύτερη από 100 mg/kg/ημέρα (τιμές AUC περίπου 13 x (m) και 6 x (f) από αυτές σε παιδιά), παρατηρήθηκαν σημάδια διαταραχής του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) συμπεριλαμβανομένων απλών επεισοδίων σπασμών σε μεμονωμένα ζώα. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν με υψηλή συστηματική έκθεση με ενδοφλέβια χορήγηση τερβιναφίνης σε ενήλικους αρουραίους ή πιθήκους.

Μια σειρά από δοκιμές γονοτοξικότητας που εκτελέστηκαν *in vitro* και *in vivo*, δεν αποκάλυψε ενδείξεις δυνητικής μεταλλαξιόγνου ή καταταμητικής των χρωματοσωμάτων δράσης.

Σε μελέτες που έγιναν σε αρουραίους και κουνέλια δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα ή τις άλλες παραμέτρους της αναπαραγωγής.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

**Δισκία 125 mg & 250 mg:** magnesium stearate, colloidal anhydrous silica, hypromellose, sodium starch glycolate, cellulose microcrystalline.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25° C.  
Διατηρήστε τα blister στο εξωτερικό κουτί για προστασία από το φως.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

**Δισκία 125 mg:** Κάθε κουτί περιέχει 14 ή 28 δισκία σε blister των 14 δισκίων.  
**Δισκία 250 mg:** Κάθε κουτί περιέχει 14 ή 28 δισκία σε blister των 14 δισκίων.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δισκία φέρουν χαραγή και είναι τεμνόμενα για τον προσδιορισμό της δοσολογίας στα παιδιά ανάλογα με το σωματικό βάρος (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BIANEΞ Α.Ε. – Οδός Τατοΐου, 146 71 Ν. Ερυθραία, Τηλ. 210 8009111-120

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Δισκία 125 mg:** 1544/18-1-2013  
**Δισκία 250 mg:** 51391/14/22-4-2015

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

16-10-2007 / 22-10-2009

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**