

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZAKOFIN δισκία 250 mg

τερβιναφίνη υδροχλωρική

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ

ZAKOFIN[®] δισκία 250 mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο (διχοτομούμενο) περιέχει 250 mg υδροχλωρικής τερβιναφίνης.

Για τα έκδοχα, βλ. παράγραφο 6.1 Κατάλογος εκδόχων.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ZAKOFIN[®] ενδείκνυται:

- σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών για τη θεραπεία δερματοφυτιάσεων τριχωτού της κεφαλής, του ψιλού δέρματος, 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 μόλυνσεως. Η διάγνωση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με άμεση μικροσκοπική εξέταση ξέσματος πάσχοντος ιστού ή με καλλιέργεια.

- σε ενήλικες για τη θεραπεία ονυχομυκητιάσεων προκαλουμένων από δερματομύκητες.

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

Σημείωση: Σε αντίθεση με την κρέμα ZAKOFIN[®] τα δισκία ZAKOFIN[®] δεν είναι δραστικά στην ποικιλόχρου πιτυρίαση (Pityriasis versicolor).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Παιδιά

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

- ♦ *Παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών:* μέχρι 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 δερματοφυτιάσεων του τριχωτού της κεφαλής» (βλ. κατωτέρω)
- ♦ Παιδιά ηλικίας άνω των 2 ετών μόνο για τη θεραπεία δερματοφυτιάσεων του τριχωτού της κεφαλής, μόνον εφ' όσον η τοπική θεραπεία δεν είναι εφικτή:
 - *Παιδιά με βάρος κάτω των 20 kg:* 62,5 mg (μισό δισκίο των 125 mg) μία φορά την ημέρα.
 - *Παιδιά με βάρος 20 kg έως 40 kg:* 125 mg (ένα δισκίο των 125 mg) μία φορά την ημέρα.
 - *Παιδιά με βάρος άνω των 40 kg:* 250 mg (δύο δισκία των 125 mg) μία φορά την ημέρα.

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

Ενήλικες

250 mg μία φορά ημερησίως.

Δερματοφυτίσεις

Οι συνιστώμενες διάρκειες θεραπείας είναι οι ακόλουθες:

- Δερματοφυτίαση ποδών - tinea pedis (μεσοδακτυλίων πτυχών, πελμάτων και τύπου mocassin): 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 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 αγωγής μπορεί να χρειασθεί να υπερβεί τους 6 μήνες.

Μειωμένη ταχύτητα ανάπτυξης των ονύχων, κατά τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας, μπορεί να αποτελέσει ένδειξη για πιο παρατεταμένη χορήγηση του ZAKOFIN®. 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.

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποδηλώνουν ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς χρειάζονται διαφορετική δοσολογία ή ότι εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες διαφορετικές από εκείνες των νεότερων σε ηλικία ασθενών. Όταν σ' αυτές τις ηλικίες χορηγούνται δισκία, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη η πιθανότητα προϋπάρχουσας βλάβης της ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας (βλέπε Παράγραφο 4.4. «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

4.3 Αντενδείξεις

Γνωστή υπερευαισθησία στην τερβιναφίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του φαρμάκου.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση

Το ZAKOFIN® δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με χρόνια ή ενεργό ηπατική νόσο. Πριν την συνταγογράφηση του δισκίου ZAKOFIN® πρέπει να αξιολογηθεί η ύπαρξη προϋπάρχουσας ηπατικής νόσου. Ηπατοτοξικότητα μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με ή χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο. Οι ασθενείς στους οποίους συνταγογραφούνται δισκία ZAKOFIN® πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αναφέρουν άμεσα τυχόν συμπτώματα επιμένουσας ανεξήγητης ναυτίας, ανορεξίας, κόπωσης, εμέτου, πόνου στο δεξιό υποχόνδριο ή ίκτερου, σκούρα ούρα ή ανοιχτόχρωμα 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.

Ασθενείς με επιβαρυσμένη νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 mL/min ή κρεατινίνη ορού > 300 μmol/L) πρέπει να λαμβάνουν τη μισή από την κανονική δόση.

In vitro και *in vivo* μελέτες έχουν δείξει ότι η τερβιναφίνη αναστέλλει το μεταβολισμό του CYP2D6. Επομένως, ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με φάρμακα που μεταβολίζονται κυρίως από αυτό το ένζυμο, π.χ. ορισμένοι εκπρόσωποι των παρακάτω φαρμακευτικών κατηγοριών: τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, β-αναστολείς, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), αντιαρρυθμικά κλάσης 1C και εκλεκτικοί αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης (MAO Is type B), θα πρέπει να την ακολουθούν μόνο αν το συγχορηγούμενο φάρμακο έχει στενό θεραπευτικό εύρος (βλ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων).

Τα δισκία ZAKOFIN® 125 mg περιέχουν λακτόζη (21 mg/δισκίο). Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, σοβαρή ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν τα δισκία ZAKOFIN® 125 mg.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα σκευάσματα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην τερβιναφίνη

Η κάθαρση της τερβιναφίνης από το πλάσμα μπορεί να αυξηθεί από φάρμακα που επάγουν τον μεταβολισμό και να μειωθεί από φάρμακα τα οποία αναστέλλουν το κυτόχρωμα P 450. Όπου ο συνδυασμός τέτοιων φαρμάκων

είναι αναγκαίος, η δοσολογία του ZAKOFIN® 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%.

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%.

Επίδραση της τερβιναφίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών που έγιναν *in vitro* και σε υγιείς εθελοντές, η τερβιναφίνη παρουσιάζει μικρό ενδεχόμενο αναστολής ή ενίσχυσης της κάθαρσης φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω του συστήματος του ηπατικού κυτοχρώματος P 450 (λ.χ. τερφεναδίνη, τριαζολάμη, τολβουταμίδη, 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.

Σε ασθενείς που ελάμβαναν ZAKOFIN® σε συνδυασμό με αντισυλληπτικά από το στόμα, έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις διαταραχών του καταμήνιου κύκλου, αν και η επίπτωση τέτοιων διαταραχών βρίσκεται εντός των πιθανοτήτων εμφάνισης σε ασθενείς που λαμβάνουν αντισυλληπτικά και μόνον.

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

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

Ενώσεις που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6.

In vitro και *in vivo* μελέτες έχουν δείξει ότι η τερβιναφίνη αναστέλλει τον ενδιάμεσο μεταβολισμό του CYP2D6. Αυτά τα ευρήματα πιθανά να είναι κλινικής σημασίας για ενώσεις που κύρια μεταβολίζονται από αυτό το ένζυμο, π.χ. ορισμένοι εκπρόσωποι των φαρμακευτικών κατηγοριών τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, β-αποκλειστές, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, αντιαρρυθμικά κλάσης 1C και εκλεκτικοί αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης (MAO-Is type B), ακόμα και αν οι ενώσεις αυτές έχουν χαμηλό θεραπευτικό δείκτη (βλ 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση).

Η τερβιναφίνη μείωσε την κάθαρση της δεσιπραμίνης κατά 82%.

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

Η τερβιναφίνη αύξησε την κάθαρση της κυκλοσπορίνης κατά 15%.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Μελέτες τοξικότητας στα έμβρυα και γονιμότητας σε ζώα δεν υποδηλώνουν καμιά ανεπιθύμητη ενέργεια. Δεδομένου ότι κλινική εμπειρία σε έγκυες γυναίκες δεν

υφίσταται, το ZAKOFIN® δεν θα πρέπει να χορηγείται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η δυνητική ωφέλεια υπερτερεί των δυνητικών κινδύνων.

Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας

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

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την επίδραση του ZAKOFIN® στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Γενικά, το ZAKOFIN® είναι καλά ανεκτό. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθως ελαφρές έως μέτριες και παροδικές.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες ή κατά την χρησιμοποίηση του φαρμάκου μετά την έγκριση του στην αγορά.

Έχουν ταξινομηθεί ανά κατηγορία σύμφωνα με τη συχνότητα εμφάνισης χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο κανόνα: πολύ συχνά ($\geq 1/10$), συχνά ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνά ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνια ($< 1/10.000$), συμπεριλαμβανομένων και μεμονωμένων περιστατικών.

Γενικές διαταραχές Πολύ σπάνια	Κόπωση
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος Πολύ σπάνια	Ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοκυτταροπενία.
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος Πολύ σπάνια	Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένου αγγειοιδήματος), εκδήλωση και έξαρση δερματικού και συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου.
Διαταραχές του νευρικού συστήματος και ψυχιατρικές διαταραχές Συχνά Όχι συχνά	Κεφαλαλγία Αλλοιώσεις της γεύσης, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας γεύσης, η οποία επανακτάται μέσα σε λίγες εβδομάδες μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις παρατεταμένης διάρκειας απώλειας γεύσης. Σε ελάχιστες περιπτώσεις παρατηρήθηκε μείωση της πρόσληψης τροφής που οδήγησε σε σημαντική απώλεια βάρους.
Σπάνια	Αδυναμία συγκέντρωσης, καταβολή.
Διαταραχές από το ήπαρ και τα χοληφόρα Σπάνια	Ηπατοχολική δυσλειτουργία (χολοστατικού τύπου κυρίως) έχει παρατηρηθεί σε θεραπεία με ZAKOFIN περιλαμβανομένων σπανίων περιπτώσεων σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας (μερικές με κατάληξη σε θάνατο ή ανάγκης μεταμόσχευσης ήπατος). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ηπατικής ανεπάρκειας οι ασθενείς έπασχαν από σοβαρά υποκείμενα νοσήματα και η αιτιακή συσχέτιση με την λήψη του ZAKOFIN αβέβαιη.

Γαστρεντερικές διαταραχές Πολύ συχνά	Γαστρεντερικά συμπτώματα (αίσθημα πληρότητας, απώλεια όρεξης, δυσπεψία, ναυτία, ήπια κοιλιακά άλγη, διάρροια).
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνά Πολύ σπάνια	Ήπιου βαθμού δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα, κνίδωση). Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση*). Απώλεια μαλλιών αν και δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί αν οφείλεται στο ZAKOFIN®.
Διαταραχές του συνδετικού ιστού των οστών και μυοσκελετικές διαταραχές Πολύ συχνά	Μυοσκελετικές αντιδράσεις (αρθραλγία, μυαλγία).

*Εάν παρουσιαστεί δερματικό εξάνθημα που επιδεινώνεται, η θεραπεία με ZAKOFIN® πρέπει να διακοπεί

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: D01BA02

Η τερβιναφίνη είναι μια αλλυλαμίνη, η οποία έχει ένα ευρύ φάσμα δράσης κατά των παθογόνων μυκήτων του δέρματος, τριχών και νυχιών περιλαμβάνοντας 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*), *Pityrosporum*. Σε χαμηλές πυκνότητες, η τερβιναφίνη είναι μυκητοκτόνος κατά των δερματοφύτων, των ευρωτομυκήτων και ορισμένων διμόρφων 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 την δράση της εποξειδάσης του σκουαλενίου στην κυτταρική μεμβράνη των μυκήτων. Το ένζυμο εποξειδάση του σκουαλενίου δεν συνδέεται με το σύστημα του κυτοχρώματος P 450.

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από του στόματος χορήγηση, η τερβιναφίνη απορροφάται καλά (>70%) και η πλήρης βιοδιαθεσιμότητά της από τα δισκία του ZAKOFIN® ως αποτέλεσμα της πρώτης δόσης του μεταβολισμού είναι περίπου 50%. 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 σταθεροποιημένη κατάσταση, 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. Από την αύξηση του AUC του πλάσματος μπορεί να υπολογιστεί ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής ~30 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα της τερβιναφίνης επηρεάζεται ελάχιστα από την τροφή (αύξηση της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) λιγότερο από 20%), γι' αυτό λαμβάνεται ανεξάρτητα από αυτή. Περίπου το 40% της δόσης υφίσταται μεταβολισμό πρώτης δόσης από το ήπαρ.

Η τερβιναφίνη συνδέεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (99%). Λόγω του ότι είναι λιπόφιλη, διαχέεται ταχέως στο δέρμα 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.

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

Η βιομετατροπή οδηγεί σε μεταβολίτες χωρίς καμιά αντιμυκητιασική δράση, οι οποίοι απεκκρίνονται κατ' εξοχήν από τα ούρα. Δεν υπάρχει ένδειξη συσσώρευσης. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές εξαρτώμενες από την ηλικία μεταβολές των συγκεντρώσεων της τερβιναφίνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση, αλλά ο ρυθμός αποβολής μπορεί να ελαττωθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική επιβάρυνση με αποτέλεσμα να εμφανίζονται υψηλότερα επίπεδα τερβιναφίνης στο αίμα.

Φαρμακοκινητικές μελέτες, με εφ' άπαξ δόση, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 50 mL/min) ή με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο έδειξαν ότι η κάθαρση του ZAKOFIN® μπορεί να μειωθεί περίπου 50%.

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφαλείας

Σε μακράς διάρκειας μελέτες (ως 1 έτος) που έγιναν σε αρουραίους και σκύλους, δεν παρατηρήθηκαν αξιολογικά 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 ZAKOFIN® στα υψηλότερα επίπεδα (69 mg/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. Δεν συσχετίστηκαν με τις ιστολογικές αλλοιώσεις.

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Cellulose microcrystalline, Hyprollose, Sodium starch glycollate, Silicon dioxide colloidal, Talk, Magnesium stearate

6.2 Ασυμβατότητες

Καμιά.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ} \text{C}$

6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Καμιά.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister (PVC/ALUM.FOIL).

Κουτί που περιέχει 14 (blist. 1x14 ή 2x7) ή 28 (blist. 2x14 ή 4x7) δισκία.

6.6 Ονομασία και μόνιμη διεύθυνση του υπεύθυνου κυκλοφορίας

ΦΑΡΜΑΖΑΚ Α.Ε.
Ναούσης 31, 104 47 Αθήνα
Τηλέφωνο: 210 34 18 890
Φαξ: 210 34 18 887

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

79312/ 13-11-2009

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13-11-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

13-11-2009