

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
MERYTORYCZNYM

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

2010 -10- 28

**Myconafine** 250 mg, tabletki

*Mze*

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 250 mg terbinafiny (*Terbinafinum*) w postaci terbinafiny chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe, okrągłe, płaskie tabletki, o średnicy 11,0 mm, z rowkiem dzielącym po obu stronach, z oznaczeniem „T” powyżej rowka i liczbą „1” poniżej rowka na jednej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zakażeń grzybiczych skóry wrażliwych na terbinafinę, takich jak: grzybica tułowia, grzybica pachwin, grzybica stóp (wywołanych przez dermatofity; patrz punkt 5.1), gdy leczenie to jest uzasadnione ze względu na umiejscowienie lub rozległość zakażenia.

Leczenie grzybiczych zakażeń paznokci (wrażliwych na terbinafinę) wywołanych przez dermatofity.

Uwaga: Terbinafina w postaci tabletek stosowanych doustnie nie jest skuteczna w leczeniu łupieżu pstrego. Należy brać pod uwagę oficjalne lokalne wytyczne, np. zalecenia narodowe dotyczące prawidłowego stosowania i przepisywania leków przeciwdrobnoustrojowych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: podanie doustne.

Czas leczenia zależy od wskazania i ciężkości zakażenia.

#### ***Dorośli:***

250 mg raz na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 50 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy większe niż 300  $\mu\text{mol/l}$ ) powinni otrzymywać połowę zwykle zalecanej dawki. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby patrz pkt. 4.3 i 4.4.

#### ***Zakażenia skóry:***

Zalecany okres leczenia grzybicy stóp, grzybicy tułowia i grzybicy pachwin wynosi od 2 do 4 tygodni. W przypadku grzybicy stóp (międzypralcowej, podeszwowo/mokasynowego typu): zalecany okres leczenia może wynosić do 6 tygodni.

Całkowite ustąpienie objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia może nie nastąpić do kilku tygodni od wyleczenia grzybicy.

#### Grzybica paznokci:

U większości pacjentów całkowite wyleczenie uzyskuje się po 6-12 tygodniach leczenia.

#### Grzybica paznokci rąk:

W większości przypadków w leczeniu zakażeń paznokci wystarcza 6-tygodniowy okres leczenia.

#### Grzybica paznokci stóp:

W większości przypadków zakażeń paznokci stóp wystarcza 12-tygodniowy okres leczenia, jakkolwiek u niektórych pacjentów może być konieczny 6-miesięczny okres leczenia.

U niektórych pacjentów z wolnym tempem wzrostu paznokci może być konieczny dłuższy okres leczenia. Całkowite ustąpienie objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia może nie nastąpić do kilku tygodni od wyleczenia grzybicy, a dopiero po kilku miesiącach po zakończeniu leczenia. Odpowiada to czasowi potrzebnemu do odrośnięcia zdrowej płytki paznokciowej.

#### ***Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)***

Nie zaleca się stosowania doustnie terbinafiny u dzieci i młodzieży, ze względu na ograniczone dane dotyczące stosowania terbinafiny w tej grupie wiekowej.

#### ***Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku***

Brak danych wskazujących na to, aby pacjenci w podeszłym wymagali innego dawkowania.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na terbinafinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przypadki cholestazy i zapalenia wątroby, występowały rzadko, zazwyczaj w czasie dwóch miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące zaburzenie czynności wątroby, takie jak: świąd, nudności niewyjaśnionego pochodzenia, brak łaknienia lub uczucie zmęczenia, żółtaczką, wymioty, zmęczenie, ból brzucha, ciemno zabarwiony mocz lub jasno zabarwione stolce, należy wykonać badanie aktywności enzymów wątrobowych i przerwać leczenie terbinafiną (patrz punkt 4.8).

Badania farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki, wykazały że u pacjentów z wcześniej występującymi chorobami wątroby, klirens terbinafiny może być zmniejszony o 50% (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania terbinafiny u pacjentów z przewlekłymi lub czynnymi chorobami wątroby, ponieważ nie przeprowadzono prospektywnych badań klinicznych.

Terbinafinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z łuszczycą, ponieważ odnotowano bardzo rzadkie przypadki zaostrzenia łuszczycy.

Pacjenci przyjmujący terbinafinę, u których wystąpi wysoka gorączka lub ból gardła, powinni być badani ze względu na możliwość wystąpienia reakcji hematologicznych.

Terbinafina jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP2D6, co należy wziąć pod uwagę w przypadku jednoczesnego stosowania terbinafiny z lekami metabolizowanymi przez ten izoenzym (patrz punkt 4.5). Konieczne może być dostosowanie dawki tych leków.

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Klirens osoczowy terbinafiny może być zwiększany przez leki, które pobudzają metabolizm (jak ryfampicyna) i zmniejszany przez leki, które hamują cytochrom P450 (jak cymetydyna). Jeżeli zachodzi konieczność jednoczesnego stosowania terbinafiny z tymi lekami konieczne może być dostosowanie dawki terbinafiny.

Badania *in vitro* wykazały, że terbinafina hamuje metabolizm przebiegający z udziałem cytochromu CYP2D6. Z tego powodu, należy uważnie obserwować pacjentów, którzy jednocześnie stosują leki metabolizowane głównie przez ten enzym, takie jak: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki blokujące receptory beta- adrenergiczne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz inhibitory monoaminooksydazy typu B, jeśli jednocześnie leki te charakteryzują się wąskim zakresem terapeutycznym.

Inne badania *in vitro* i badania kliniczne wskazują, że terbinafina może bardzo nieznacznie zmniejszać lub zwiększać klirens leków metabolizowanych przez układ cytochromu P450 (np. cyklosporyny, tolbutamina, terfenadyna, triazolam i doustne środki antykoncepcyjne).

U pacjentek przyjmujących jednocześnie terbinafinę i doustne środki antykoncepcyjne występowały przypadki zaburzeń menstruacyjnych, jak krwawienia międzymiesiączkowe i nieregularne cykle miesięczne.

#### **4.6 Ciąża lub laktacja**

Badania toksycznego działania na płód i badania płodności przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działań niepożądanych.

##### *Ciąża:*

Brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania terbinafiny u kobiet w okresie ciąży. Terbinafiny nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że jest to zdecydowanie konieczne.

##### *Laktacja:*

Terbinafina przenika do mleka kobiecego, dlatego matki karmiące piersią nie powinny stosować terbinafiny podczas karmienia piersią. Karmienie piersią należy przerwać przed rozpoczęciem stosowania terbinafiny.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Terbinafina nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane są zwykle łagodne do umiarkowanych i mają charakter przemijający.

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko (<1/10 000, łącznie z pojedynczymi przypadkami): zaburzenia hematologiczne, takie jak: neutropenia, agranulocytoza i trombocytopenia.

##### Zaburzenia układu immunologicznego:

Bardzo rzadko (<1/10 000): wystąpienie lub nasilenie objawów tocznia rumieniowatego skórno lub tocznia rumieniowatego układowego.

Bardzo rzadko (<1/10 000, łącznie z pojedynczymi przypadkami): reakcje anafilaktyczne.

##### Zaburzenia psychiczne:

Bardzo rzadko (<1/10 000, łącznie z pojedynczymi przypadkami): zaburzenia psychiczne, takie jak: depresja i lęk.

##### Zaburzenia układu nerwowego:

Często (>1/100, <1/10): bóle głowy.

Rzadko (>1/10 000 i <1/1 000): parestezje, hipoestezja, zawroty głowy, złe samopoczucie i zmęczenie.

#### Zaburzenia żołądka i jelit:

Często ( $>1/100$  i  $<1/10$ ): objawy żołądkowo-jelitowe (uczucie pełności, brak łaknienia, niestrawność, nudności, łagodne bóle brzucha, biegunka).

Niezbyt często ( $>1/1000$  i  $<1/100$ ): zaburzenia smaku, w tym utrata smaku, ustępujące zazwyczaj w czasie kilku tygodni po odstawieniu leku. W pojedynczych przypadkach opisywano trwałe zaburzenia smaku. Wystąpiło bardzo niewiele ciężkich przypadków zmniejszenia łaknienia, prowadzącego do znacznej utraty masy ciała.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko ( $>1/10\ 000$  i  $<1/1000$ ): zaburzenia czynności wątroby (głównie cholestaza).

Bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$  łącznie z pojedynczymi przypadkami): ciężka niewydolność wątroby.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często ( $>1/100$  i  $<1/10$ ): nie-ciężkie odczyny skórne (wysypka, pokrzywka).

Rzadko ( $>1/10\ 000$  i  $<1/1000$ ): ciężkie reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, nadwrażliwość na światło słoneczne) i reakcje rzekomoanafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy). Jeśli wysypka się nasila leczenie terbinafiną należy przerwać.

Bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$  łącznie z pojedynczymi przypadkami): zaostrzenie łuszczycy, wypadanie włosów.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

Rzadko ( $>1/1000$  i  $<1/1000$ ): bóle mięśni, bóle stawów. Objawy te mogą świadczyć o reakcjach nadwrażliwości związanych z reakcjami alergicznymi skóry.

### **4.9 Przedawkowanie**

Opisano kilka przypadków przedawkowania (do 5 g). Objawami przedawkowania są: bóle głowy, nudności, bóle w nadbrzuszu i zawroty głowy.

Zalecane leczenie polega na eliminacji leku, przede wszystkim przez zastosowanie węgla aktywowanego oraz na objawowym leczeniu podtrzymującym.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki dermatologiczne; leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego.  
Kod ATC: D01B A02

Terbinafina jest allyloaminą o szerokim zakresie działania przeciwgrzybicznego. W małych stężeniach terbinafina działa grzybobójczo na dermatofity, pleśnie oraz niektóre grzyby dimorficzne. Na drożdżaki działa grzybobójczo lub grzybostatycznie, w zależności od gatunku.

Terbinafina zakłóca wybiórczo wczesną fazę biosyntezy steroli grzybów. Prowadzi to do niedoboru ergosterolu i do wewnątrzkomórkowej kumulacji skwalenu, co powoduje śmierć komórek grzybów. Niedobór ergosterolu i kumulacja skwalenu są czynnikami powodującymi śmierć komórek grzyba. Działanie terbinafiny polega na hamowaniu epoksydazy skwalenu w błonie komórkowej grzybów. W przypadku stosowania leku doustnie, gromadzi się on w skórze, włosach i paznokciach, osiągając stężenie grzybobójcze. Oznaczalne stężenie leku utrzymuje się nadal po 15–20 dniach po przerwaniu leczenia.

Terbinafina jest stosowana w leczeniu zakażeń grzybiczych skóry i paznokci, wywołanych przez grzyby z rodzaju *Trichophyton* (np. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* i *Epidermophyton floccosum*.

Poniższa tabela pokazuje zakres najmniejszych stężeń hamujących (MIC) wzrost dermatofitów.

<u>Drobnoustrój</u>	<u>MIC zakres (µg/ml)</u>
<i>Trichophyton rubrum</i>	0,001 – 1,15
<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

Terbinafina słabo działa na większość drożdżaków z rodzaju *Candida*.

Terbinafina w postaci tabletek, w przeciwieństwie do preparatów terbinafiny stosowanych miejscowo, nie działa na *Pityriasis (Tinea) versicolor*.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnie pojedynczej dawki 250 mg terbinafiny, maksymalne stężenie w osoczu występuje po upływie 2 godzin i wynosi 0,97 µg/ml. Okres półtrwania w fazie wchłaniania wynosi 0,8 godziny, a w fazie dystrybucji - 4,6 godziny.

Terbinafina wiąże się silnie z białkami osocza (99%).

Terbinafina szybko przenika przez skórę i kumuluje się w lipofilnej warstwie rogowej naskórka. Terbinafina wydziela się również z łojem, osiągając w ten sposób duże stężenie w mieszkach włosowych, włosach i skórze, w miejscach gdzie wydziela się najwięcej łoju. Wykazano również, że terbinafina odkłada się w płytce paznokciowej w ciągu pierwszych tygodni po rozpoczęciu leczenia.

Terbinafina jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowana z udziałem izoenzymów CYP, w szczególności przez CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 i CYP2C19.

Biotransformacja prowadzi do powstania metabolitów, które nie wykazują działania przeciwgrzybiczego i są wydalane głównie z moczem.

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 17 godzin. Nie ma dowodów, wskazujących na kumulowanie się terbinafiny w osoczu.

Nie zaobserwowano zależnych od wieku pacjentów, zmian właściwości farmakokinetycznych. Szybkość eliminacji terbinafiny może być jednak zmniejszona u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, co prowadzi do zwiększenia stężenia terbinafiny we krwi.

Badania farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego upośledzeniem czynności wątroby, wykazały że klirens terbinafiny u tych pacjentów może być zmniejszony o około 50%.

Pokarm w umiarkowanym stopniu wpływa na biodostępność terbinafiny, nie wymaga to jednak dostosowania dawki leku.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przypadku myszy i szczurów wartość LD<sub>50</sub> terbinafiny wynosi powyżej 4 g/kg mc.

W długotrwałych badaniach (do 1 roku) na szczurach i psach nie stwierdzono znaczących objawów toksyczności po podaniu doustnym dawek do około 100 mg/kg mc./dobę. W przypadku dawek większych, wątrobę i nerki uznano za narządy docelowo potencjalnie zagrożone.

W dwuletnim badaniu działania karcinogennego na myszach, nie stwierdzono żadnych zmian nowotworowych ani innych nieprawidłowości, które można byłoby wiązać z doustnym podawaniem leku w dobowych dawkach do 130 mg/kg mc./dobę (samce) i do 156 mg/kg mc./dobę (samice).

W dwuletnim badaniu działania karcinogennego na szczurach, obserwowano zwiększoną częstość występowania nowotworów wątroby u samców, którym podawano doustnie największą dawkę 69 mg/kg mc./dobę, przy której ekspozycja ogólnoustrojowa była podobna do ekspozycji klinicznej. Mechanizm powstawania guzów nie został ustalony. Znaczenie kliniczne tych danych nie jest znane.

Wykazano, że zmiany, które mogą być związane z proliferacją peroksysomów, są swoiste gatunkowo, gdyż nie obserwowano ich w badaniach rakotwórczości na myszach i w innych badaniach na myszach, psach i małpach.

W badaniach z zastosowaniem dużych dawek u małp, stwierdzono nieprawidłowości w załamywaniu światła w siatkówce po podaniu większych dawek (poziom dawek nietoksycznych: 50 mg/kg mc.). Nieprawidłowości te były związane z obecnością metabolitu terbinafiny w tkance oka i ustępowały po zaprzestaniu podawania leku. Nie były one związane ze zmianami histologicznymi.

Nie wykazano działania mutagennego i klastogennego leku w standardowym zestawie testów badania genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*.

Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na płodność i inne parametry związane z rozrodem w badaniach na szczurach i królikach.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Hypromeloza  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry (PVC/PVDC/Aluminium) i butelki HDPE z zakrętką LDPE, umieszczone w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

blistry: 7, 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 112 tabletek.  
butelki HDPE: 50 i 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań znajdują się w sprzedaży.

W Polsce są dostępne opakowania:

- 7, 14, 28, 56 i 112 tabletek w blistrach,
- 50 i 100 tabletek w butelkach.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Axxon sp. z o.o.  
ul. Puławska 314  
02-819 Warszawa  
Polska

#### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

11864

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

25.10.2005 r.

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2010 -12- 07

**MINISTERSTWO ZDROWIA**  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15