

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Terbigen, 250 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletki zawiera 250 mg terbinafiny (*Terbinafinum*) w postaci chlorowodoru terbinafiny.
Substancje pomocnicze: patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białawe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki z napisem „TF/250” po jednej stronie i z napisem „G” po drugiej stronie.

Tabletka ma rowek dzielący.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- grzybica skóry owłosionej głowy,
- zakażenia grzybicze, takie jak: grzybica tułowia, grzybica podudzi, grzybica stóp w przypadkach, w których leczenie doustne jest uzasadnione z uwagi na umiejscowienie, nasilenie lub rozległość infekcji,
- grzybica paznokci wywołana przez dermatofity.

4.2. Dawkowanie i sposób stosowania

Dorośli:

Raz na dobę 250 mg.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 300 µmol/l), należy stosować dawkę 125 mg raz na dobę (pół tabletki 250 mg).

Niewydolność wątroby

Nie zaleca się leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”.

Czas trwania leczenia zależy od wskazania i od ciężkości zakażenia.

Zakażenia skóry

Ogólne wskazówki dotyczące dawkowania:

- grzybica stóp (odmiana międzypalcowa, podeszwowa/typu mokasynowego) 2-6 tygodni,
- grzybica skóry tułowia lub grzybica podudzi 2-4 tygodnie.

Objawy zakażenia mogą ustąpić całkowicie, dopiero po upływie wielu tygodni po wyleczeniu mikologicznym.

Zakażenia włosów i skóry owłosionej głowy

Ogólne wskazówki dotyczące dawkowania:

- grzybica skóry owłosionej głowy 4 tygodnie.

Grzybica skóry owłosionej głowy występuje głównie u dzieci.

Grzybica paznokci

Leczenie trwa zwykle 6 do 12 tygodni.

Grzybica paznokci rąk:

w zdecydowanej większości przypadków grzybicy paznokci rąk wystarcza 6 tygodni leczenia.

Grzybica paznokci stóp:

w zdecydowanej większości przypadków grzybicy paznokci stóp wystarcza 12 tygodni leczenia.

U niektórych pacjentów, u których występuje powolne odrastanie paznokci może być konieczne leczenie do sześciu miesięcy i dłuższe.

Całkowite ustąpienie objawów w grzybiczych zakażeniach paznokci występuje dopiero po wielu miesiącach po wyleczeniu mikologicznym i zakończeniu terapii. Zależy to od czasu, jaki jest potrzebny do odrośnięcia zdrowych paznokci.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych wskazujących na to, aby u pacjentów w podeszłym wieku konieczne było inne dawkowanie niż u młodszych pacjentów. Należy jednak wziąć pod uwagę możliwość współistniejącej słabszej czynności nerek lub wątroby (patrz: punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Dzieci od 2 lat

Masa ciała 15-20 kg: 62,5 mg na dobę

(Należy zastosować inną, odpowiednią postać leku o mniejszej dawce)

Masa ciała 20-40 kg: 125 mg (pół tabletki 250 mg) na dobę

Masa ciała > 40 kg: 250 mg (1 tabletki 250 mg) na dobę

Brak danych na temat leczenia dzieci poniżej 2 lat.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na terbinafinę lub na którykolwiek ze składników preparatu.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli u chorego wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące zaburzenia czynności wątroby, jak np. uporczywe nudności niewyjaśnionego pochodzenia, brak apetytu, zmęczenie, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu lub jasny stolec należy skontrolować czynność wątroby i przerwać leczenie terbinafiną (patrz: punkt 4.8. „Działania niepożądane”).

Badania farmakokinetyczne z zastosowaniem pojedynczej dawki u pacjentów z wcześniej występującą chorobą wątroby wykazały, że klirens terbinafiny może zmniejszyć się o około 50%.

Ze względu na brak perspektywnych badań klinicznych dotyczących zastosowania terbinafiny u pacjentów z przewlekłymi lub czynnymi chorobami wątroby, preparat ten nie jest zalecany w tej grupie pacjentów. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy krwi powyżej 300 µmol/l) zalecaną dawkę należy zmniejszyć o połowę.

Badania *in vitro* wykazały, że terbinafina hamuje metabolizm CYP2D6. Z tego względu należy obserwować chorych otrzymujących jednocześnie inne leki metabolizowane głównie przez ten enzym, jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (ang. TCA), leki beta-adrenolityczne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI) i inhibitory monoaminooksydazy (inhibitory MAO) typu B, jeśli leki te mają wąskie zakresy terapeutyczne (patrz punkt 4.5. „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji”).

W razie wystąpienia następujących objawów: gorączki, bólowego gardła, świądu, rozsianej choroby skóry lub zmian skórnych z zajęciem błon śluzowych, pacjent powinien natychmiast przerwać leczenie i skonsultować się z lekarzem (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”).

Terbinafinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z łuszczycą, ze względu na występujące bardzo rzadko przypadki zaostrzenia łuszczycy (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”).

Dzieci

Nie są dostępne dane dotyczące stosowania preparatu Terbigen u dzieci poniżej 2 lat.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* oraz badania na zdrowych ochotnikach sugerują, że terbinafina wywiera minimalny wpływ na metabolizm antypiryny, leku wykorzystywanego jako model substancji przekształcanych przez cytochrom CYP4503A4 (np. cyklosporyna, terfenadyna, triazolam, tolbutamid i doustne środki antykoncepcyjne).

Badania *in vitro* wykazały, że terbinafina hamuje metabolizm z udziałem CYP2D6. Badania te mają znaczenie kliniczne w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków metabolizowanych głównie przez ten enzym, takich jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (ang. TCA), leki beta-adrenolityczne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI) i inhibitory monoaminooksydazy (inhibitory MAO) typu B, jeśli leki te mają wąskie zakresy terapeutyczne (patrz punkt. 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Podczas jednoczesnego stosowania terbinafiny i doustnych środków antykoncepcyjnych opisywano przypadki zaburzeń miesiączkowania i samoistnych krwotoków. Mechanizm tej możliwej interakcji nie jest znany. Eliminacja terbinafiny z osocza może ulec przyspieszeniu przez leki indukujące (np. ryfampicyna) a zwolnieniu przez leki hamujące cytochrom P 450 (jak cymetydyna). W badaniu na zdrowych ochotnikach, jednoczesne podanie pojedynczej dawki 100 mg flukonazolu, inhibitora cytochromu P 450, spowodowało zwiększenie C_{max} i AUC (pole pod krzywą stężenia leku w czasie) odpowiednio o około 50 i 70%. W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania tych leków, należy odpowiednio dostosować dawkę terbinafiny.

4.6. Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie ma wystarczających danych na temat stosowania leku u kobiet w ciąży, nie można więc ocenić szkodliwego działania leku. W badaniach na zwierzętach nie wykazano szkodliwości.

Badania kliniczne u kobiet w ciąży są ograniczone, dlatego preparat Terbigen można stosować u kobiet w ciąży tylko w zdecydowanej konieczności.

Laktacja

Terbinafina przenika do mleka matki i dlatego nie należy stosować preparatu Terbigen w okresie karmienia piersią.

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

Należy się spodziewać, że preparat nie wywiera wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane występują u około 10% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych. Objawy niepożądane mają zazwyczaj charakter przejściowy. Najczęściej zdarzają się objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (5%).

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Często (>1/100, <1/10):

Uczucie wzdęcia brzucha, utrata apetytu, dyspepsja, nudności, łagodne bóle brzucha lub biegunka.

Niezbyt często (>1/1 000, <1/100):

Zaburzenia lub utrata smaku, ustępujące zwykle w ciągu kilku tygodni lub miesięcy po zakończeniu leczenia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często (>1/100, <1/10):

Rzadko (>1/10 000, <1/1 000):

Wysypka, pokrzywka.

Ciężkie reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka lub reakcje anafilaktyczne). Nadwrażliwość na światło.

W przypadku pojawienia się narastającej wysypki leczenie należy przerwać.

Niezmiernie rzadko, w tym pojedyncze doniesienia (<1/10 000):

zaostrzenie łuszczycy.

Zaburzenia układu nerwowego

Często (>1/100, <1/10):

Rzadko (>1/10 000, <1/1 000):

Bóle głowy

Parestezje, osłabienie czucia, zawroty głowy, złe samopoczucie i zmęczenie.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łączne i kości

Rzadko (>1/10 000, <1/1000):

Bóle stawowe i mięśniowe. Objawy te występują jako elementy reakcji nadwrażliwości razem z alergicznymi reakcjami skórnymi.

Narządy zmysłów

Niezbyt często (>1/1 000, <1/100):

Zaburzenia lub utrata smaku, które zwykle ustępują w ciągu kilku tygodni lub miesięcy po zakończeniu leczenia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko (>1/10 000, <1/1 000):

Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych zwykle w postaci cholestazy, w rzadkich przypadkach w postaci niewydolności wątroby (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko (>1/10 000, <1/1 000):

Neutropenia, trombocytopenia (częstość występowania <0,02%).

Niezmiernie rzadko, w tym pojedyncze doniesienia (<1/10 000):

Zaburzenia hematologiczne, jak neutropenia, trombocytopenia i agranulocytoza.

Zaburzenia psychiczne

Niezmiernie rzadko, w tym pojedyncze przypadki (<1/10 000):

zaburzenia psychiczne, jak depresja i lęk.

4.9. Przedawkowanie

Objawy:

Opisano wiele przypadków przedawkowania. Przyjęcie terbinafiny w dawce do 5 g powoduje bóle głowy, odruchy wymiotne, bóle brzucha i zawroty głowy.

Uzyskano całkowite ustąpienie objawów.

Leczenie:

Aby zapobiec absorpcji leku należy sprowokować wymioty lub zastosować płukanie żołądka, a następnie podać węgiel aktywowany (adsorbent) i siarczan sodu (środek przeczyszczający). W razie potrzeby zastosować objawowe leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania wewnętrznego
Kod ATC: D01 BA 02

Terbinafina jest alliloaminą o szerokim spektrum działania przeciwgrzybiczego. W małych stężeniach terbinafina działa przeciwgrzybiczo na dermatofity i niektóre grzyby dimorficzne. Na drożdżaki wywiera działanie grzybobójcze lub grzybostatyczne, w zależności od gatunku.

Terbinafina wybiórczo zaburza wczesny etap biosyntezy sterolu u grzybów. Jest to przyczyną niedoboru ergosterolu i wewnątrzkomórkowego odkładania się skwalenu, co powoduje obumieranie komórki grzyba. Mechanizm działania terbinafiny polega na hamowaniu epoksydazy skwalenowej w błonie komórkowej grzybów.

Enzym epoksydaza skwalenowa nie jest powiązany z układem cytochromu P450. Terbinafina nie wpływa na metabolizm hormonów i innych leków.

Po podaniu doustnym lek gromadzi się w skórze, włosach i paznokciach, osiągając stężenia wystarczające, aby zapewnić aktywność grzybobójczą.

Częstość występowania oporności na lek różni się u określonych gatunków w zależności od czasu i umiejscowienia. Z tego powodu konieczne są lokalne dane, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. Informacja przedstawiona poniżej jest jedynie próbą wskazania prawdopodobieństwa, czy dany mikroorganizm może być wrażliwy na terbinafinę.

DROBNOUSTROJE	MIC ₉₀ (µg/ml)	DROBNOUSTROJE	MIC ₉₀ (µg/ml)
WRAŻLIWE			
Grzyby			
<i>A.flavus</i>	0,000125-2,7	<i>A.glaucus</i>	0,4
<i>A.fanus</i>	0,8	<i>A.niger</i>	0,5-8,7
<i>A.terreus</i>	0,03-0,8	<i>A.ustus</i>	0,5
<i>A.versicolor</i>	1	<i>Acremonum spp.</i>	0,031-8,0
<i>Alternaria spp.</i>	0,13	<i>Aspergillus fumigatus</i>	0,00005-1,6
<i>Aspergillus spp.</i>	0,03	<i>Bipolaris spp.</i>	0,13
<i>Chrysosporium spp.</i>	0,03-0,13	<i>Cladosporium spp.</i>	0,03-3,4
<i>Curvularia spp.</i>	0,06-0,13	<i>Epidermophyton floccosum</i>	0,000001-0,03
<i>Exophiala spp.</i>	0,03-0,13	<i>Exserohilum spp.</i>	0,3
<i>Fusarium spp.</i>	0,0005->128	<i>Geotrichum spp.</i>	1,0
<i>Microsporium canis</i>	0,000006-0,03	<i>Microsporium gypseum</i>	0,015-0,016
<i>Paecilomyces spp.</i>	0,01-64	<i>Penicillium spp.</i>	0,03-0,06
<i>Phialophora spp.</i>	0,06	<i>Pseudallescheria boydii</i>	0,5
<i>Rhizopus spp.</i>	0,0005->100,0	<i>Scedosporium spp.</i>	<0,032-16,0
<i>Sporothrix spp.</i>	0,03-0,13	<i>Syncephalastrum spp.</i>	0,13
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	<0,001-0,016	<i>Trichophyton rubrum</i>	<0,0001-0,25
<i>Trichophyton tonsurans</i>	0,001-2,0	<i>Wangiella spp.</i>	0,03
Drożdżaki		<i>C.lusitaniae</i>	0,13-1,0
<i>C.guilliermondii</i>	0,25-2,0	<i>C.tropicalis</i>	0,06-16,0
<i>C.parapsilosis</i>	0,03->16,0	<i>Candida glabrata</i>	2,0-16,0
<i>Candida albicans</i>	0,13->16,0	<i>Trichosporon beigelli</i>	0,13-1,0
<i>Cryptococcus neoformans</i>	0,06->16,0		
NI EWRAŻLIWE			

Grzyby <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Scedosporium apiospermum</i>	>16,0 >32,0	<i>Mucor spp.</i> <i>Scedosporium prolificans</i>	16,0->128,0 16-32,0
Drożdże <i>C.kefyr</i>	>16,0		

Nie ma danych na temat rozwoju oporności patogennych grzybów u ludzi podczas stosowania terbinafiny. Na podstawie przeprowadzonych *in vitro* badań wielu substratów, stwierdzono że mechanizmy eliminacji często dotyczące azoli, występują u niektórych gatunków drożdżaków i mogą być podstawą rozwoju oporności na terbinafinę. Z uwagi na coraz częstsze stosowanie terbinafiny, w praktyce klinicznej w przyszłości można oczekiwać występowania nabytej oporności na lek. Stwierdza się pewien stopień oporności krzyżowej między azolami a terbinafiną.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Maksymalne stężenie w osoczu krwi wynosi 0,97 µg/ml i występuje w ciągu 2 godzin po doustnym podaniu 250 mg terbinafiny.

Jednoczesne spożycie pokarmu zwiększa dostępność biologiczną terbinafiny, nie powoduje jednak konieczności modyfikacji dawki preparatu.

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

Terbinafina szybko przenika do skóry właściwej i gromadzi się w lipofilnej warstwie rogowej naskórka. Terbinafina przenika również do łoża, występuje więc w dużych stężeniach w mieszkach włosowych oraz w tych częściach skóry, w których jest dużo włosów i łoża. Wykazano również, że terbinafina już w pierwszych tygodniach leczenia przenika do paznokci. *In vitro* wykazano, że terbinafina jest metabolizowana przez co najmniej 7 izoenzymów układu CYP, wśród których największe znaczenie mają izoenzymy CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 i CYP2C19. *In vivo* terbinafina jest szybko i intensywnie metabolizowana do metabolitów nie wykazujących działania przeciwwgrzybiczego.

Terbinafina i jej metabolity są wydalane głównie z moczem.

Okres półtrwania wynosi 17 godzin. Brak dowodów świadczących o kumulacji terbinafiny.

Właściwości farmakokinetyczne terbinafiny w stanie stacjonarnym nie zależą od wieku pacjentów.

U pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, szybkość eliminacji terbinafiny może być zmniejszona, co może być przyczyną zwiększenia stężenia leku w osoczu krwi.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Długoterminowe badania (trwające do 1 roku) na szczurach i psach, podczas których stosowano dawki doustne do 100 mg/kg mc. na dobę, nie wykazały działania toksycznego u żadnego z gatunków zwierząt.

Wpływ na wątrobę i nerki, zaobserwowano przy stosowaniu dużych doustnych dawek.

Dwuletnie badanie karcynogenności przeprowadzone na myszach, nie wykazało obecności nowotworów ani innych nieprawidłowości, po zastosowaniu dawek doustnych do 130 mg/kg mc. (u samców) i 156 mg/kg mc. (u samic) na dobę.

Dwuletnie badanie karcynogenności przeprowadzone na szczurach, wykazało zwiększoną częstość występowania guzów wątroby u samców po zastosowaniu największej dawki doustnej 69 mg/kg mc. Zmiany, związane z proliferacją peroksysomalną są specyficzne dla gatunku, z tego względu nie obserwowano ich w badaniach karcynogenności u myszy, psów ani małp.

Badania na małpach, w których zastosowano duże dawki terbinafiny, wykazały zaburzenia refrakcji w oku po zastosowaniu największej dawki (poziom dawek nietoksycznych 50 mg/kg mc.). Zaburzenia te związane były z obecnością metabolitu terbinafiny w tkance oka i ustępowały po odstawieniu leku. Nie były związane ze zmianami histologicznymi.

Standardowe badania genotoksyczności *in vitro* i *in vivo* nie wykazały właściwości mutagennych lub klastogennych.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzano niepożądanego wpływu na płodność ani na inne parametry związane z układem rozrodczym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K29-32
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk
Magnezu stearynian

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Termin ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

14 tabletek w blistrach PCV/Al, umieszczonych w tekturowym pudełku.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Generics [UK] Ltd.
Station Close
Potters Bar
Hertfordshire
EN6 1 TL
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr 11710

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

05.07.2005 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.09.2009