

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Terbinafina 250 mg Tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletką zawiera 250 mg terbinafiny, co odpowiada 281,25 mg terbinafiny chlorowodoru. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki barwy białej, okrągłe, z literą „T” po jednej stronie i rowkiem po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zakażenia grzybicze skóry i paznokci (jak: grzybica tułowia, grzybica pachwin, grzybica stóp) wywołane przez dermatofity, takie jak *Trichophyton* (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* i *Epidermophyton floccosum*, gdy doustne leczenie jest wskazane, ze względu na umiejscowienie lub rozległość zakażenia. Leczenie grzybiczy paznokci.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące stosowania leków przeciwgrzybiczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zwykle stosowana dawka wynosi 250 mg na dobę, przy czym czas trwania leczenia zależy od wskazania i ciężkości zakażenia.

Zakażenia skóry

Czas leczenia jest zwykle następujący:

- | | |
|---|-----------------|
| - grzybica stóp (międzypalcowa, typ podeszwy/mokasynowy): | 2 do 6 tygodni, |
| - grzybica tułowia: | 4 tygodnie, |
| - grzybica pachwin: | 2 do 4 tygodni. |

Grzybica paznokci

Czas leczenia większości pacjentów wynosi od 6 tygodni do 3 miesięcy. Można przewidzieć, że leczenie pacjentów z zakażeniem paznokci palców rąk, paznokci palców stopy - oprócz palucha, lub leczenie młodych pacjentów, będzie trwać krócej niż 3 miesiące. Leczenie zakażeń paznokci palców stóp przez 3 miesiące jest zwykle wystarczające, jednak u nielicznych pacjentów może być konieczne leczenie 6-miesięczne lub dłuższe. Niedostateczne odrastanie paznokcia podczas pierwszych tygodni leczenia pozwala na identyfikację tych

pacjentów, u których prawdopodobnie będzie konieczne dłuższe leczenie - do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia, w czasie których wyrosną zdrowe paznokcie.

Całkowite ustąpienie objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia może nastąpić dopiero po kilku tygodniach po wyleczeniu mikologicznym.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie ma danych wskazujących na to, że pacjenci w podeszłym wieku wymagają innego dawkowania i mogą u nich występować działania niepożądane inne niż u młodszych pacjentów. W tej grupie wiekowej należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zaburzeń czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u dzieci.

Stosowanie terbinafiny nie jest wskazane w leczeniu dzieci.

Niewydolność nerek

Nie zaleca się stosowania terbinafiny u pacjentów z niewydolnością nerek, ponieważ nie przeprowadzono badań klinicznych w tej grupie chorych (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Niewydolność wątroby

Badania farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki pacjentom z istniejącą wcześniej chorobą wątroby wykazały, że klirens terbinafiny może być zmniejszony o 50%. Nie zaleca się stosowania terbinafiny u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, ponieważ nie przeprowadzono badań klinicznych w tej grupie chorych.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości popijając wodą, niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Terbinafina 250 mg Tabletki jest przeciwwskazane u pacjentów, u nadwrażliwość na terbinafinę lub którykolwiek składnik leku, jak również u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność wątroby

Rzadko opisywano zastój żółci i zapalenie wątroby, które zwykle występują podczas dwóch pierwszych miesięcy leczenia. Jeśli u pacjenta stwierdza się objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące zaburzenia czynności wątroby, takie jak świąd, niewytłumaczone i utrzymujące się nudności, brak apetytu, zmęczenie, ból brzucha, ciemny mocz czy jasne stolce, należy zweryfikować ich pochodzenie wątrobowe i w takim przypadku natychmiast zakończyć leczenie terbinafiną.

Badania farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki wykazały, że klirens terbinafiny u pacjentów z istniejącymi uprzednio chorobami wątroby może być zmniejszony o 50%. Nie zaleca się stosowania terbinafiny u pacjentów z przewlekłymi lub ostrymi chorobami wątroby, ponieważ nie przeprowadzono badań klinicznych w tej grupie chorych.

Terbinafina w bardzo rzadkich przypadkach może spowodować niewydolność wątroby u pacjentów z (lub nie) istniejącymi wcześniej chorobami wątroby, co może prowadzić do konieczności transplantacji wątroby lub do śmierci (hepatotoksyczność). Zaleca się ustalenie aktywności aminotransferaz w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, który może wskazywać na ostrą lub przewlekłą chorobę wątroby.

Wpływ na skórę

Terbinafinę należy stosować ostrożnie u chorych z łuszczycą, ponieważ opisywano rzadkie przypadki nasilenia łuszczycy.

Terbinafina stosowana doustnie nie jest skuteczna w leczeniu łupieżu pstrego i kandydozy pochwy.

Wpływ na układ krwiotwórczy

Jeśli u pacjenta wystąpi neutropenia/agranulocytoza (objawy np. gorączki, zapalenia migdałków lub inne zakażenie), intensywna reakcja skórna lub reakcja dotycząca błon śluzowych, leczenie należy przerwać.

Wpływ na czynność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 50 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 300 mikro mol/l) nie zaleca się stosowania terbinafiny, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Klirens osoczowy terbinafiny może być nasilony przez leki, które indukują metabolizm (takie jak ryfampicyna) lub osłabiony przez leki hamujące cytochrom P450 (takie jak cymetydyna). Kiedy jest konieczne jednoczesne stosowanie tych leków, dawka terbinafiny powinna być odpowiednio dostosowana.

Badania *in vitro* wykazały, że terbinafina hamuje metabolizm przebiegający z udziałem cytochromu CYP2D6. Wyniki tych badań mogą mieć znaczenie kliniczne u pacjentów otrzymujących leki metabolizowane głównie przez ten enzym, takie jak trójpięścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, leki przeciwarytmiczne (meksyletyna i propafenon) oraz inhibitory monoaminoooksydazy (MAO) typu B. Pacjenci ci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją.

Inne badania przeprowadzone *in vitro* i u zdrowych ochotników sugerują, że terbinafina może nieznacznie zmniejszyć lub zwiększyć klirens leków metabolizowanych przez inne izoenzymy układu cytochromu P450 (np. cyklosporyna, tolbutamid, terfenadyna, triazolam, doustne leki antykoncepcyjne). Donoszono o przypadkach zaburzeń cyklu menstruacyjnego (zaburzenia krwawienia lub nieregularne cykle) u pacjentów stosujących równocześnie terbinafinę i doustne środki antykoncepcyjne.

Odnotowano rzadkie przypadki zmian w INR i (lub) czasie protrombinowym u pacjentów przyjmujących terbinafinę jednocześnie z warfaryną.

4.4 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach na zwierzętach nie wykazano toksycznego działania na płód ani na płodność zwierząt.

Ze względu na brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu terbinafiny u kobiet w ciąży, terbinafina może być stosowana w okresie ciąży tylko w zdecydowanej konieczności.

Karmienie piersią

Terbinafina przenika do mleka matki, dlatego u kobiet karmiących piersią nie należy stosować terbinafiny doustnie.

4.5 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Terbinafina podawana doustnie nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.6 Działania niepożądane

Częstość występowania reakcji niepożądanych została określona w następujący sposób:
bardzo często ($\geq 1/10$);
często ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);
rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);
bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

	Częste >1/100, <1/10	Niezbyt częste >1/1000, <1/100	Rzadkie >1/10 000, <1/1000	Bardzo rzadkie <1/10 000	Nieznane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Agranulocytoza, neutropenia, trombocytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje anafilaktyczne, reakcje przypominające chorobę posurowiczą	Wystąpienie lub nasilenie postaci skórnej lub układowej toczenia rumieniowatego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Utrata apetytu				
Zaburzenia psychiczne				Niepokój, depresja	
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zaburzenia smaku w tym utrata smaku, które zwykle ustępuje powoli po odstawieniu leku. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki długotrwałego zaburzenia smaku, czasami prowadzącego do zmniejszenia spożycia pokarmu i znacznej utraty wagi.	Zawroty głowy, niedoczulica, parestezja		
Zaburzenia żołądka i jelit	Wzdęcie brzucha, ból brzucha, biegunka,				

	niestrawność, nudności				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Przypadki poważnych zaburzeń czynności wątroby, w tym żółtaczką, zapalenie wątroby i zastój żółci. Jeśli zaburzenia rozwijają się, należy przerwać leczenie terbinafiną*. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki ciężkiej niewydolności wątroby (część z nich ze skutkiem śmiertelnym lub koniecznością przeszczepu)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, pokrzywka		Obrzęk naczynioruchowy	Uczulenie na światło, nasilenie łuszczycy*, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, utrata włosów	Ciężkie reakcje skórne (np. ostra osutka)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, bóle mięśni				
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Nieregularne miesiączki, krwawienia międzymiesiączkowe	
Zaburzenia ogólne	Zmęczenie, złe samopoczucie				
Badania laboratoryjne			Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*		

* patrz punkt 4.4

4.9 Przedawkowanie

Opisano kilka przypadków przedawkowania (po zażyciu do 5 g produktu).

Objawy:

Bóle głowy, nudności, bóle w nadbrzuszu i zawroty głowy.

Leczenie:

Zalecane leczenie przedawkowania polega na eliminowaniu leku, przede wszystkim przez podanie węgla aktywowanego oraz, w razie potrzeby, na objawowym leczeniu podtrzymującym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybiczne do stosowania wewnętrznego
kod ATC: D01 BA02

Terbinafina jest alliloaminą o szerokim zakresie działania przeciwgrzybiczego. W małych stężeniach terbinafina działa grzybobójczo na dermatofity, pleśnie i niektóre grzyby dimorficzne. Na drożdżaki, zależnie od gatunku, działa grzybobójczo lub grzybostatycznie.

Terbinafina zakłóca wybiórczo wczesną fazę biosyntezy steroli grzybów. Prowadzi to do niedoboru ergosterolu i do wewnątrzkomórkowej kumulacji skwalenu i w rezultacie do śmierci komórki grzybów. Działanie terbinafiny polega na hamowaniu epoksydazy skwalenu w błonie komórkowej grzybów.

Enzym epoksydaza skwalenu nie jest związany z układem cytochromu P450. Terbinafina nie wpływa na metabolizm hormonów lub innych leków.

Po podawaniu doustnym lek odkłada się w skórze, paznokciach i włosach w stężeniach wykazujących działanie grzybobójcze i jest tam obecny przez 15 do 20 dni po zakończeniu leczenia.

5.2 Własności farmakokinetyczne

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 250 mg terbinafiny, maksymalne średnie stężenie leku w osoczu wynosi 0,97 µg/ml po 2 godzinach po podaniu. Okres półtrwania w fazie wchłaniania wynosi 0,8 godziny, a okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi 4,6 godziny. Terbinafina łączy się silnie (w 99%) z białkami osocza, szybko przenika przez skórę i gromadzi 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 w których wydziela się najwięcej łoju. Są również dowody na to, że terbinafina odkłada się w płytce paznokciowej w ciągu pierwszych tygodni po rozpoczęciu leczenia. Terbinafina jest gwałtownie metabolizowana z udziałem 7 izoenzymów CYP, głównie CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 i CYP2C19. Biotransformacja leku prowadzi do powstania nieaktywnych metabolitów, wydzielanych głównie z moczem. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 17 godzin. Nie ma dowodów na kumulowanie się leku w osoczu.

Nie zaobserwowano zależnych od wieku zmian w farmakokinetyce terbinafiny, jednak szybkość eliminacji może być zmniejszona u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, spowodowanego zwiększeniem stężenia leku we krwi.

Pokarm wpływa nieznacznie na biodostępność terbinafiny, która wynosi ok. 80 % i dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W długotrwałych badaniach (do 1 roku) na szczurach i psach nie odnotowano znaczących objawów toksyczności u obu gatunków, po zastosowaniu doustnych dawek do ok. 100 mg/kg mc. na dobę. Uznano, że wątroba i prawdopodobnie także nerki po podaniu dużych dawek doustnych są narażone na potencjalne toksyczne działanie.

W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego na myszach, nie stwierdzono zmian nowotworowych lub innych nieprawidłowości, które można wiązać ze stosowaniem dawek do 130 mg/kg mc. na dobę (samce) i do 156 mg/kg mc. na dobę (samice). W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego na szczurach obserwowano zwiększoną częstość występowania nowotworów wątroby u samców, którym podawano doustnie maksymalną dawkę 69 mg/kg mc. na dobę, przy której ekspozycja ogólnoustrojowa była podobna do ekspozycji w warunkach klinicznych. Mechanizm powstawania guzów nie został ustalony. Znaczenie kliniczne tych danych jest niewiadome. Wykazano, że zmiany te mogą być związane z proliferacją peroksysomów i że są swoiste gatunkowo, gdyż nie obserwowano ich w badaniach rakotwórczych na myszach, psach i małpach.

W badaniach na małpach u których stosowano duże dawki, stwierdzono nieprawidłowości w załamaniu światła w siatkówce po podaniu większych dawek (dawki nietoksyczne do 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 lub klastogennego leku w standardowym zestawie testów badania genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*.

Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na płodność i rozrodczość w badaniach na szczurach i królikach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Hypromeloza
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowania:

14 tabletek (1 blister po 14 szt.),
28 tabletek (2 blistry po 14 szt.).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Arrow Poland S.A., Al. Jana Pawła II 23, 00-854 Warszawa, Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12473

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

12.10.2006/10.08.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.08.2011