

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

TERBISIL 250 mg tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

Substancje pomocnicze, patrz: punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

*Opis tabletki:*

Okragła, dwuwypukła tabletki barwy białej lub prawie białej, z linią podziału wytłoczoną na jednej stronie i liczbą „250” wytłoczoną na drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie grzybiczych zakażeń skóry i paznokci wywołanych przez dermatofity z rodzaju *Trichophyton* (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*) oraz *Microsporum canis* i *Epidermophyton floccosum*:

- grzybica paznokci spowodowana przez dermatofity,
- grzybicze zakażenia skóry wywołane przez dermatofity (grzybica owłosionej skóry głowy, grzybica stóp, grzybica tułowia i grzybica obrębna pachwin) oraz drożdżakowe zakażenia skóry wywołane przez *Candida* spp.

Wskazanie do leczenia doustnego w powyżej opisanych przypadkach zależy od umiejscowienia, ciężkości i rozległości zakażenia.

*Uwaga:* doustna postać terbinafiny jest nieskuteczna w leczeniu łupieżu pstrego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

*Dorośli*

1 tabletki 250 mg raz na dobę.

## **Czas leczenia**

Czas trwania leczenia uzależniony jest od wskazania i nasilenia zakażenia.

### *Grzybica paznokci*

Czas trwania leczenia u większości pacjentów wynosi od 6 tygodni do 3 miesięcy.

Leczenia trwającego krócej niż 3 miesiące można się spodziewać u pacjentów z grzybicą paznokci palców rąk, grzybicą paznokci palców stóp nie obejmującą paznokcia dużego palucha oraz u pacjentów młodszych. W leczeniu grzybiczych zakażeń dużego palucha trzymiesięczny okres leczenia jest zazwyczaj wystarczający, choć u niektórych pacjentów leczenie może trwać 6 miesięcy i dłużej. Konieczność prowadzenia przedłużonego leczenia ma miejsce zwłaszcza u pacjentów z powolnym odrostem płytki paznokciowej podczas pierwszych tygodni terapii.

Zmiany wyglądu płytki paznokciowej, inne objawy przedmiotowe oraz objawy podmiotowe zakażenia mogą się utrzymywać jeszcze przez kilka tygodni po wyleczeniu zakażenia.

### *Grzybica stóp (typ międzypalcowy, podeszwowy / mokasynowy)*

Zalecany czas leczenia wynosi od 2 do 6 tygodni.

### *Grzybica tułowia, grzybica obrębna pachwin*

Zalecany czas leczenia wynosi od 2 do 4 tygodni.

### *Grzybica owłosionej skóry głowy*

Zalecany czas leczenia wynosi 4 tygodnie.

### *Drożdżyca skóry*

Najczęściej czas leczenia wynosi od 2 do 4 tygodni.

## **Sposób podawania**

Tabletki stosuje się raz na dobę. Można je podawać niezależnie od posiłków, gdyż pokarm nie wpływa na wchłanianie terbinafiny.

W celu zapobieżenia ponownemu zakażeniu (np. od bielizny, skarpetek, butów) podczas i po leczeniu niezbędne jest przestrzeganie przez pacjenta zasad higieny.

## **Dzieci**

Nie ma danych dotyczących stosowania u dzieci i dlatego nie zaleca się stosowania w tej grupie wiekowej.

## **Pacjenci w podeszłym wieku**

Nie ma dowodów wskazujących, że u pacjentów w podeszłym wieku konieczne jest stosowanie innych dawek lub występują u nich inne objawy niepożądane niż u pacjentów młodszych. W razie przepisania tabletek osobom w podeszłym wieku należy wziąć pod uwagę istniejące wcześniej zaburzenia czynności wątroby lub nerek

## **Pacjenci z niewydolnością nerek i wątroby**

Pacjenci z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min lub stężeniem kreatyniny w surowicy krwi wyższym niż 300  $\mu\text{mol/l}$  powinni otrzymywać pół tabletki (125 mg) raz na dobę. Taką samą dawkę zaleca się u pacjentów z niewydolnością wątroby.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na terbinafinę lub dowolną substancję pomocniczą preparatu.

Stosowanie u dzieci (brak doświadczeń).

Ciężka niewydolność nerek.

Ciężka niewydolność wątroby.

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

W rzadkich przypadkach podczas leczenia terbinafiną obserwowano przypadki cholestazy i zapalenia wątroby, zazwyczaj w ciągu dwóch pierwszych miesięcy terapii. Hepatotoksyczne działanie terbinafiny może wystąpić zarówno u pacjentów ze zdrową wątrobą, jak i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby występującymi przed rozpoczęciem leczenia. Badania farmakokinetyki terbinafiny po zastosowaniu pojedynczej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wykazały zmniejszenie klirensu leku o 50%. Nie przeprowadzono badań prospektywnych nad stosowaniem terbinafiny u pacjentów z ostrą lub przewlekłą chorobą wątroby, dlatego nie zaleca się stosowania terbinafiny u tych osób.

Przed rozpoczęciem leczenia terbinafiną zaleca się oznaczenie w osoczu aktywności aminotransferaz ALAT i AspAT. Badanie aktywności enzymów wątrobowych należy powtórzyć u osób leczonych doustnie terbinafiną przez okres ponad 6 tygodni; w razie dalszego leczenia badanie czynności wątroby należy regularnie powtarzać. Pacjentów leczonych terbinafiną należy uprzedzić o konieczności poinformowania lekarza, jeśli wystąpią takie objawy, jak: utrzymujące się mdłości z niewiadomego powodu, zmniejszenie łaknienia lub osłabienie, żółtaczka, wymioty, uczucie zmęczenia, ból w prawym podżebrzu, świąd, ciemne zabarwienie moczu i blade stolce. U pacjentów, u których wystąpiły powyższe objawy, należy odstawić terbinafinę oraz niezwłocznie ocenić czynność wątroby (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 300  $\mu\text{mol/l}$ ) powinni otrzymywać połowę normalnej dawki.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia terbinafiną pacjentów z łuszczycą, gdyż zgłoszono bardzo rzadkie przypadki zaostrzenia łuszczycy u takich pacjentów.

Jeśli u pacjenta leczonego terbinafiną wystąpi gorączka lub ból gardła, należy dokonać oceny parametrów hematologicznych.

U pacjentów z obniżoną odpornością należy kontrolować liczbę krwinek białych, gdyż w czasie leczenia terbinafiną może wystąpić limfopenia.

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

Osoczowy klirens terbinafiny może być zwiększony przez leki stymulujące cytochrom P-450 (np. ryfampicyna) lub zmniejszony przez leki hamujące jego aktywność

(np. cymetydyna). W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania tych leków z terbinafiną, należy dostosować dawkę terbinafiny.

Badania *in vitro* wykazały, że terbinafina hamuje metabolizm przebiegający z udziałem cytochromu CYP2D6. Z tego względu należy zachować ostrożność przy stosowaniu terbinafiny u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki o wąskim indeksie terapeutycznym, metabolizowane głównie przez ten enzym, takie jak: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitory MAO typu B oraz leki przeciwaritmiczne grupy IC.

Badania *in vitro* i u zdrowych ochotników wykazały, że terbinafina nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na klirens leków metabolizowanych przez inne izoenzymy cytochromu P-450 takich, jak: cyklosporyna, tolbutamid, terfenadyna, triazolam, doustne środki antykoncepcyjne.

Donoszono o przypadkach zaburzeń miesiączkowania (obfite krwawienia miesięczne, zaburzenia cyklu) u pacjentek przyjmujących terbinafinę równocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, jednakże częstość występowania tych zaburzeń była podobna jak u stosujących doustną antykoncepcję pacjentek nie leczonych terbinafiną.

#### **4.6 Cięża i laktacja**

Badania wpływu toksycznego na płód oraz badania płodności u zwierząt otrzymujących terbinafinę nie wykazały jej szkodliwego efektu. Jednak ze względu na bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne ze stosowaniem terbinafiny u kobiet ciężarnych terbinafinę można stosować w ciąży tylko w przypadku zdecydowanej konieczności.

Terbinafina przenika do mleka kobiecego, dlatego kobiety przyjmujące terbinafinę nie powinny karmić piersią.

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

Produkt leczniczy Terbisil nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane są zazwyczaj łagodne do umiarkowanych i przemijające. Działania niepożądane (Tabela 1) pogrupowano pod względem częstości występowania, rozpoczynając od najczęściej występujących działań niepożądanych, jak poniżej: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), łącznie z pojedynczymi przypadkami.

Tabela 1

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo rzadko:	Neutropenia, agranulocytoza, trombocytopenia.
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Bardzo rzadko:	Reakcje rzekomoanafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy), skórny i układowy liszaj rumieniowaty.
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często:	Ból głowy
Niezbyt często:	Zaburzenia smaku do utraty smaku włącznie, ustępujące zazwyczaj w czasie kilku tygodni po zaprzestaniu leczenia. Notowano pojedyncze przypadki długotrwałych zaburzeń smaku. Przypadki zmniejszonego spożycia pokarmów prowadzące do znaczącej utraty masy ciała.
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często:	Uczucie pełności, utrata apetytu, niestrawność, nudności, słabe bóle brzucha, biegunka.
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Rzadko:	Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych (głównie cholestatyczne), w tym bardzo rzadkie przypadki ciężkiej niewydolności wątroby (niektóre zakończone śmiercią lub wymagające przeszczepu wątroby).
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często:	Łagodne postacię odczynów skórnych (wysypka, pokrzywka).
Bardzo rzadko:	Ciężkie odczyny skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ostra uogólniona wysypka krostowata) *.
	Pojawienie się wykwitów skórnych łuszczycopodobnych lub zaostrenie łuszczycy.
	Łysienie, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</b>	
Bardzo często:	Reakcje ze strony układu mięśniowo-szkieletowego (bóle stawów, bóle mięśni).
<b>Zaburzenia ogólne</b>	
Bardzo rzadko:	Zmęczenie.

\* W przypadku wystąpienia nasilającej się wysypki skórnej, leczenie produktem Terbisil należy przerwać.

#### 4.9 Przedawkowanie

Opisano kilka przypadków przedawkowania (do 5 g), które wywołało bóle głowy, nudności, bóle w nadbrzuszu i zawroty głowy.

Zalecane leczenie przedawkowania polega na eliminacji leku z ustroju, przede wszystkim poprzez podanie węgla aktywowanego oraz ewentualne zastosowanie objawowego leczenia podtrzymującego.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego  
Kod ATC: D01BA02

Terbinafina jest alliloaminą o szerokim spektrum działania przeciwko grzybom chorobotwórczym skóry, włosów i paznokci w tym dermatofitom z rodzajów *Trichophyton* sp. (np. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*) oraz *Microsporum* sp. (np. *M. canis*), *Epidermophyton floccosum* oraz drożdżakom z rodzajów *Candida* sp. (np. *C. albicans*) i *Pityrosporum* sp.

Już w małych stężeniach terbinafina wykazuje działanie grzybobójcze wobec dermatofitów, pleśni oraz niektórych grzybów dimorficznych. Wobec drożdżaków, w zależności od gatunku, wykazuje działanie grzybobójcze lub grzybostatyczne.

Terbinafina wybiórczo zakłóca wczesną fazę biosyntezy steroli grzybów poprzez hamowanie epoksydacji skwalenu w błonie komórkowej grzybów. Prowadzi to do wystąpienia niedoboru ergosterolu i wewnątrzkomórkowej kumulacji skwalenu, co powoduje śmierć komórek grzybów. Enzym epoksydaza skwalenu nie jest związany z układem cytochromu P450. Terbinafina nie wpływa na metabolizm hormonów oraz innych leków. Terbinafina przyjmowana doustnie odkłada się w skórze, włosach i paznokciach uzyskując w tych miejscach stężenia grzybobójcze.

Terbinafina podawana doustnie – w przeciwieństwie do podawania miejscowego – jest nieskuteczna w leczeniu łupieżu pstrego *Pityriasis versicolor*.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### *Wchłanianie*

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 250 mg terbinafiny maksymalne stężenie w osoczu (0,97 µg/ml) występuje w ciągu 2 godzin od momentu podania. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 0,8 godziny, a w fazie dystrybucji 4,6 godziny. Pokarm wpływa na biodostępność terbinafiny w umiarkowanym stopniu, nie wymagającym dostosowania dawki.

#### *Dystrybucja*

Terbinafina szybko przenika przez skórę i gromadzi się w lipofilnej rogowej warstwie naskórka. Wydziela się również z łojem, osiągając duże stężenia w mieszkach włosowych, włosach i skórze w miejscach, gdzie wydziela się najwięcej łoju. Są również

dowody, że terbinafina odkłada się w płytce paznokciowej w ciągu kilku pierwszych tygodni od początku leczenia.

### *Metabolizm*

Terbinafina jest szybko metabolizowana przy udziale co najmniej siedmiu izoenzymów CYP, a w szczególności przez: CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19. Biotransformacja prowadzi do powstania metabolitów pozbawionych aktywności przeciwgrzybiczej.

### *Wydalanie*

Metabolity terbinafiny są wydalane głównie z moczem. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 17 godzin. Nie ma dowodów aby lek ulegał kumulacji. Nie obserwowano żadnych, związanych z wiekiem pacjentów, zmian w stężeniu terbinafiny w osoczu w stanie stacjonarnym, jednak szybkość eliminacji może być zmniejszona u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, powodując zwiększenie stężenia terbinafiny we krwi. Badania farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki wykazały, że klirens terbinafiny może ulegać zmniejszeniu do 50% u pacjentów z istniejącymi przed podaniem leku chorobami wątroby.

### *Wiązanie z białkami*

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W długotrwałych badaniach (do 1 roku) na szczurach i psach u obu gatunków nie obserwowano wyraźnych objawów toksyczności po podaniu doustnym dawek do około 100 mg/kg/dobę. Przy podaniu doustnym dużych dawek wątrobę i nerki wskazano jako potencjalne narządy docelowe.

W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego u myszy nie znaleziono zmian nowotworowych - ani innych odbiegających od normy zmian, które można byłoby wiązać z doustnym podawaniem terbinafiny w dobowych dawkach do 130 mg/kg/dobę (samce) i do 156 mg/kg/dobę (samice).

W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego u szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania nowotworów wątroby u samców, którym podawano doustnie największą dawkę - 69 mg/kg/dobę. Wykazano, że zmiany te, które można wiązać z proliferacją peroksysomów, były swoiste gatunkowo, gdyż nie obserwowano ich w badaniach rakotwórczości u myszy i w innych badaniach u myszy, psów i małp.

W badaniach z zastosowaniem dużych dawek terbinafiny u małp stwierdzono nieprawidłowości w załamywaniu światła w siatkówce po większych dawkach (poziom

dawk nietoksycznych - do 50 mg/kg). Nieprawidłowości te były związane z obecnością metabolitu terbinafiny w tkance oka, ustępowały po zaprzestaniu podawania leku i nie towarzyszyły im zmiany w obrazie histologicznym.

Nie wykazano działania mutagennego i klastogennego terbinafiny w standardowych testach genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokryształiczna, hypromeloza, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

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

Blistry PCV-A1.

Opakowania po 14 (1 blister) lub 28 tabletek (2 blistry), umieszczone 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**

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.  
ul. ks. J. Poniatowskiego 5  
05 - 825 Grodzisk Mazowiecki

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 9505

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

02.08.2002/ r./25.11.2005 r./26.06.2007 r./20.05.2008 r.

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

20.05.2008 r./24.05.2010 r.

**Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.**  
05-825 Grodzisk Mazowiecki  
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5  
NIP: 529-16-56-994  
REGON: 015228616  
= 10 =