

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

MB
2008-02-01

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZELEFION, 250 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 tabletka zawiera 250 mg terbinafiny (*Terbinafinum*) w postaci chlorowodorku.

Substancje pomocnicze - patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Grzybicze zakażenia skóry, takie jak:

- grzybica tułowia,
- grzybica pachwin,
- grzybica stóp,
- grzybica skóry owłosionej głowy,
- grzybica paznokci wywołana przez dermatofity.

W przypadku grzybicy tułowia, pachwin, stóp leczenie doustne terbinafiną zależy od umiejscowienia, ciężkości i rozległości zakażenia.

W przeciwieństwie do produktów terbinafiny do stosowania miejscowego na skórę, Zelefion tabletki doustne nie jest skuteczny w leczeniu łupieżu pstrego i zakażeń drożdżakowych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Poniżej zamieszczono zalecane dawkowanie.

Dzieci

Nie są dostępne dane dotyczące stosowania u dzieci w wieku poniżej 5 lat

Dzieci w wieku powyżej 5 lat:

- o masie ciała od 20 do 40 kg - 125 mg (1/2 tabletki 250 mg) raz na dobę,
- o masie ciała powyżej 40 kg - 250 mg (1 tabletka 250 mg) raz na dobę.

Czas leczenia zależy od wskazania i ciężkości zakażenia.

Dorośli

250 mg raz na dobę.

- **Zakażenia grzybicze skóry**

Zalecany okres leczenia:

- Grzybica stóp międzypalcowa, typ podeszwowy / mokasynowy: 2 do 6 tygodni
- Grzybica tułowia: 4 tyg.
- grzybica pachwin: 2 do 4 tygodni

Może się zdarzyć, że całkowite ustąpienie objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia nastąpi dopiero po kilku tygodniach od wyleczenia mikologicznego.

- **Zakażenia owłosionej skóry głowy**

Zalecany czas leczenia:

Grzybica owłosionej skóry głowy: 4 tygodnie.

Grzybica owłosionej skóry głowy występuje głównie u dzieci.

- **Grzybica paznokci**

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

Grzybica paznokci rąk

W większości przypadków zakażeń paznokci rąk 6-tygodniowy okres leczenia jest wystarczający.

Grzybica paznokci stóp

W większości przypadków zakażeń paznokci stóp 12-tygodniowy okres leczenia jest wystarczający. Niektórzy pacjenci z wolnym tempem wzrostu paznokci mogą wymagać dłuższego okresu leczenia.

Stosowanie produktu Zelefion u pacjentów w podeszłym wieku

Nie ma danych wskazujących, iż pacjenci w podeszłym wieku wymagają innych dawek i mogą się u nich pojawiać działania niepożądane inne niż u młodszych pacjentów. W razie przepisania tabletek osobom w podeszłym wieku, należy wziąć pod uwagę istniejące wcześniej zaburzenia czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4. "Specjalne ostrzeżenia i szczególne środki ostrożności dotyczące stosowania").

Stosowanie produktu Zelefion w pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania leku w tej grupie pacjentów (patrz pkt. 4.4. "Specjalne ostrzeżenia i szczególne środki ostrożności dotyczące stosowania").

Stosowanie produktu Zelefion u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min. lub ze stężeniem kreatyniny >300 µmol/l) powinni otrzymywać połowę zalecanej zwykle dawki.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na terbinafinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu Zelefion.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się stosowania terbinafiny u pacjentów z przewlekłymi lub ostrymi chorobami wątroby. Pacjenci przyjmujący terbinafinę powinni zwracać szczególną uwagę na następujące objawy: utrzymujące się nudności niewyjaśnionego pochodzenia, brak łaknienia lub uczucie zmęczenia, żółtaczka, ciemno zabarwiony mocz lub jasno zabarwione stolce.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min. lub ze stężeniem kreatyniny > 300 $\mu\text{mol/l}$) powinni otrzymywać połowę zalecanej zwykle dawki.

Badania *in vitro* wykazały, że terbinafina hamuje metabolizm przebiegający przy udziale cytochromu CYP2D6. Z tego względu pacjenci przyjmujący jednocześnie leki, które są metabolizowane głównie przez ten enzym takie, jak; trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki blokujące receptory β -adrenergiczne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz inhibitory MAO typu B, powinni być pod kontrolą w przypadku przyjmowania leków o małym wskaźniku terapeutycznym (patrz pkt. 4.5. „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji”).

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki uzyskane w badaniach *in vitro* oraz w badaniach na zdrowych ochotnikach świadczą, że terbinafina może bardzo nieznacznie zmniejszyć lub zwiększyć klirens leków metabolizowanych przez układ cytochromu P 450 (np. cyklosporyny, terfenadyny, triazolu, tolbutamidu, doustnych środków antykoncepcyjnych).

Badania *in vitro* wykazały jednak, że terbinafina hamuje metabolizm przebiegający przy udziale cytochromu CYP2D6. Wyniki tych badań mogą mieć znaczenie kliniczne w przypadku leków, które są metabolizowane głównie przez ten enzym, takie jak: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki blokujące receptory β -adrenergiczne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz inhibitory MAO typu B i jednocześnie charakteryzują się małym wskaźnikiem terapeutycznym.

Donoszono o przypadkach zaburzeń miesiączkowania u pacjentek przyjmujących terbinafinę w tabletkach równocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Jednakże częstość występowania tych zaburzeń pozostaje w granicach częstości występowania u pacjentek przyjmujących jedynie doustne środki antykoncepcyjne. Z drugiej strony, klirens osoczowy terbinafiny mogą zwiększać środki pobudzające metabolizm (np. rifampicyna) a zmniejszać mogą środki hamujące cytochrom P450 (np. cymetydyna). Jeżeli zachodzi konieczność

stosowania tych leków jednocześnie z preparatem Zelefion, należy liczyć się z koniecznością odpowiedniego dostosowania jego dawki.

4.6. Ciąża lub laktacja

Ze względu na bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży, leku Zelefion nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści kuracji uzasadniają podjęcie takiego ryzyka.

Badania toksycznego działania leku na płód i badania płodności na zwierzętach nie wykazały jego szkodliwych efektów.

Terbinafina przenika do mleka kobiecego, dlatego nie należy stosować produktu Zelefion w okresie karmienia piersią.

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

Nie ma danych dotyczących wpływu terbinafiny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych.

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.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: Neutropenia, agranulocytoza, trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Reakcje rzekomoanafilaktyczne (w tym obrzęk obrzęk naczyńioruchowy), skórny i układowy liszaj rumieniowaty.

Zaburzenia układu nerwowego

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.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Uczucie pełności, utrata apetytu, niestrawność, nudności, słabe bóle brzucha, biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych (głównie cholestatyczne), w tym bardzo rzadkie przypadki ciężkiej niewydolności wątroby (niektóre zakończone śmiercią lub wymagające przeszczepu wątroby).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Łagodne postacie 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 zaostrzenie łuszczycy.

Łysienie, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Bardzo często: Reakcje ze strony układu mięśniowo-szkieletowego (bóle stawów, bóle mięśni).

Zaburzenia ogólne

Bardzo rzadko: Zmęczenie.

* W przypadku wystąpienia nasilającej się wysypki skórnej, leczenie preparatem należy przerwać.

4.9. Przedawkowanie

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

Zalecane leczenie przedawkowania polega na eliminacji 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 przeciwwgrzybicze do stosowania ogólnego.

Kod ATC: D 01 BA 02

Terbinafina jest alliloaminą o szerokim zakresie działania przeciw grzybom patogennym skóry, włosów i paznokci w tym dermatofitom rodzaju *Trichophyton* (np. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum* (np. *M. canis*), *Epidermophyton floccosum*.

Terbinafina zakłóca wybiórczo wczesną fazę biosyntezy steroli grzybów. Prowadzi to do niedoboru ergosterolu i do wewnątrzkomórkowej kumulacji skwalenu, co powoduje śmierć komórek grzybów. Terbinafina działa przez hamowanie epoksydazy skwalenu w błonie komórkowej grzybów. Enzym epoksydaza skwalenu nie jest związany z układem cytochromu P450.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 250 mg terbinafiny, maksymalne stężenie w osoczu - 0,97 ug/ml występuje w ciągu 2 godzin po podaniu. Okres półtrwania w fazie wchłaniania wynosi 0,8 godziny, a okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi 4,6 godziny. Pokarm wpływa na biodostępność terbinafiny w umiarkowanym stopniu, nie wymagającym dostosowania dawki. Terbinafina łączy się silnie z białkami osocza (99%). Szybko przenika przez skórę i gromadzi się w lipofilnej warstwie rogowej naskórka. Terbinafina wydziela się również z łojem, osiągając w ten sposób 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 pierwszych tygodni od rozpoczęcia leczenia.

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, które nie mają właściwości przeciwgrzybiczych i są wydalone głównie z moczem.

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 17 godzin. Nie ma dowodów, aby lek kumulował się. Nie zaobserwowano związanych z wiekiem pacjentów zmian w stężeniu terbinafiny w osoczu w stanie stacjonarnym. Szybkość eliminacji terbinafiny może być zmniejszona u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i wątroby i spowodować zwiększenie stężenia terbinafiny we krwi. Badania farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki produktu Zelefon wykazały, że klirens tego leku może być zmniejszony do ok. 50% u pacjentów z istniejącymi uprzednio chorobami wątroby.

5.3. Dane przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa

W długotrwałych badaniach (do 1 roku) na szczurach i psach nie zaobserwowano żadnych znaczących objawów toksyczności po podaniu doustnym dawek do około 100 mg/kg m.c./dobę.

Po stosowaniu doustnym dużych dawek, wątrobę i nerki uznano za potencjalne narządy docelowe.

W dwuletnim badaniu działania karcinogennego u myszy, nie stwierdzono żadnych zmian nowotworowych ani innych nieprawidłowości, które można byłoby wiązać z doustnym podawaniem leku w dobowych dawkach do 130 mg/kg/dobę (samce) i do 156 mg/kg/dobę (samice). W dwuletnim badaniu działania karcinogennego u szczurów, obserwowano zwiększoną częstość występowania nowotworów wątroby u samców, którym podawano doustnie największą dawkę 69 mg/kg/dobę. Wykazano, że zmiany te, które mogą być związane z proliferacją peroksysomów, były 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 większych dawkach (nie stwierdzono działania toksycznego terbinafiny w dawkach do 50 mg/kg mc.). Te nieprawidłowości 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 leku w standardowym zestawie testów badania genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*.

Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na płodność i inne parametry rozrodcze w badaniach na szczurach i królikach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), celuloza mikrokrystaliczna, hypromeloza, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

4 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

14 tabletek lub 28 tabletek w blistrach PVC/Aluminium, umieszczonych w tekturowym pudełku.

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

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

TEMAPHARM Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 81

02-091 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14597

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

29.04.2028r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.04.2028r.