

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Terbinafine Romikim Farma 250 mg Tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 250 mg terbinafiny (w postaci chlorowodorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe podłużne tabletki z rowkiem dzielącym na obydwu stronach.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Terbinafina jest wskazana w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych skóry i paznokci:

- leczenie grzybicy tułowia, grzybicy pachwin i grzybicy stóp, gdy leczenie doustne jest wskazane ze względu na umiejscowienie, ciężkość lub rozległość zakażenia.
- leczenie grzybicy paznokci wywołanej przez dermatofity.

W przeciwieństwie do terbinafiny stosowanej miejscowo, terbinafina w postaci do stosowania miejscowego nie jest skuteczna w leczeniu łupieżu pstrego.

Należy rozważyć oficjalne lokalne wytyczne dotyczące oporności drobnoustrojów oraz dotyczące właściwego stosowania i przepisywania leków przeciwgrzybiczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania:

Doustnie.

Zalecane dawkowanie:

Dorośli: 250 mg (1 tabletka) na dobę.

Czas leczenia:

Czas leczenia zależy od wskazań i ciężkości zakażenia.

Zakażenia grzybicze skóry

Przewidywany okres leczenia grzybicy stóp, grzybicy tułowia i grzybicy pachwin to 2-4 tygodnie. W przypadku grzybicy stóp (międzypalcowej, typ podeszwowy/mokasynowy):

zalecany okres leczenia może wynieść do 6 tygodni.

Całkowite ustąpienie objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia może nastąpić dopiero po upływie kilku tygodni od wyleczenia mikologicznego.

Zakażenie grzybicze paznokci

U większości pacjentów skuteczne leczenie trwa od 6 do 12 tygodni.

Zakażenie grzybicze paznokci rąk

W większości przypadków zakażeń grzybiczych paznokci rąk jest wystarczające 6-tygodniowe leczenie.

Zakażenie grzybicze paznokci stóp

W większości przypadków zakażeń grzybiczych paznokci stóp jest wystarczające 12-tygodniowe leczenie

U pacjentów z wolnym odrostem płytki paznokciowej może być konieczne dłuższe leczenie (6 miesięcy lub dłużej).

Optymalne wyniki leczenia widoczne są po upływie kilku miesięcy po przeprowadzeniu terapii mikologicznej i zakończeniu leczenia. Jest to czas konieczny do odrostu zdrowej tkanki paznokcia.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie ma dowodów wskazujących, że u pacjentów w podeszłym wieku konieczne jest inne dawkowanie lub występują u nich inne objawy niepożądane, niż u młodszych pacjentów. Należy wziąć pod uwagę istniejące wcześniej zaburzenia czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne pojedynczej dawki u pacjentów z występującymi wcześniej chorobami wątroby wykazały, iż klirens terbinafiny może być zmniejszony o 50% (patrz punkt 5.2). W przypadku niewydolności wątroby należy zastosować mniejszą dawkę.

Stosowanie terbinafiny u pacjentów z czynną lub przewlekłą chorobą wątroby nie było dotychczas zbadane i w związku z tym nie jest zalecane.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących stosowania tabletek terbinafiny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i dlatego nie jest zalecane ich stosowanie w tej populacji (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Stosowanie u dzieci

Produkt Terbinafine Romikim Farma 250 mg Tabletki nie jest zalecany u dzieci i młodzieży (<18 lat), ze względu na brak doświadczenia w tej grupie wiekowej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (terbinafinę) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
Ciężkie zaburzenia czynności nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Badania farmakokinetyczne pojedynczej dawki u pacjentów z występującą wcześniej chorobą wątroby wykazały, iż klirens terbinafiny może być zmniejszony o około 50%.

Stosowanie terbinafiny u pacjentów z przewlekłą lub czynną chorobą wątroby nie było dotychczas zbadane w prospektywnych badaniach klinicznych i w związku z tym nie jest zalecane.

Przed przepisaniem produktu Terbinafine Romikim Farma 250 mg Tabletki, powinna być oceniona czynność wątroby. Hepatoksyczność może wystąpić u pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia czynności wątroby, jak również u pacjentów, u których one nie występowały. Należy ostrzec pacjentów, którym przepisuje się produkt Terbinafine Romikim Farma 250 mg Tabletki, iż powinni zgłaszać wszystkie objawy, jak utrzymujące się niewyjaśnione nudności, jadłowstręt, zmęczenie, wymioty, ból górnej części brzucha, żółtaczka, ciemny mocz lub błądy stolce. Pacjenci z takimi objawami powinni zaprzestać doustnego stosowania terbinafiny i powinna być natychmiast oceniona wydolność ich wątroby.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny 50 ml/min lub mniejszym, klirens kreatyniny zmniejszył się w przybliżeniu o 50%. Ze względu na brak danych, nie jest zalecane stosowanie terbinafiny doustnie u pacjentów z klirensiem kreatyniny 50 ml/min (patrz punkt 5.2).

Badania *in vitro* wykazały, iż terbinafina hamuje metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6 (patrz punkt 4.5).

W badaniach kontrolowanych zgłoszono zmiany w soczewce oka i siatkówce, powstałe po zastosowaniu terbinafiny. Nie są znane kliniczne reperkusje tych zmian.

Terbinafina powinna być stosowana z uwagą u pacjentów z łuszczycą i niewydolnością układu immunologicznego, gdyż zgłaszano przypadki pogorszenia się tych chorób w trakcie leczenia.

Całkowite ustąpienie objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia może nastąpić dopiero po upływie kilku tygodni od terapii mikologicznej.

Jeśli u pacjentów stosujących terbinafinę pojawi się wysoka gorączka lub ból gardła powinni być zbadani w związku z możliwością wystąpienia reakcji hematologicznej.

Leczenie należy przerwać, jeżeli u pacjenta pojawi się neutropenia/agranulocytoza (objawy to np. gorączka, zapalenie migdałków lub jakiegokolwiek inne zakażenie) lub rozległa reakcja skórna lub błony śluzowej.

W przeciwieństwie do terbinafiny w postaci do stosowania miejscowego, terbinafina w postaci do stosowania doustnego nie jest skuteczna w leczeniu zakażeń skóry spowodowanych przez grzyby z rodzaju *Candida*.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na terbinafinę

Klirens terbinafiny może być zwiększony przez leki, które pobudzają metabolizm i może być zmniejszony przez leki, które hamują działanie cytochromu P450. Tam, gdzie jest konieczne jednoczesne podawanie takich leków, dawkę terbinafiny należy odpowiednio dostosować.

Następujące produkty lecznicze mogą zwiększyć działanie lub stężenie terbinafiny w osoczu:
cymetydyna zmniejszyła klirens terbinafiny o 33%.

Następujące produkty lecznicze mogą zmniejszyć działanie lub stężenie terbinafiny w osoczu:
ryfampicyna zwiększyła klirens terbinafiny o 100%.

Wpływ terbinafiny na inne produkty lecznicze

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych in vitro i u zdrowych ochotników, terbinafina wykazuje nieistotne potencjalne działanie hamujące lub zwiększające klirens większości leków, które są metabolizowane z udziałem cytochromu P450 (np. cyklosporyna, terfenadyna, triazolam, tolbutamid lub doustne środki antykoncepcyjne), z wyjątkiem tych, które są metabolizowane z udziałem enzymu CYP2D6 (np. meksyletyna). Badania in vitro wykazują, iż terbinafina hamuje metabolizm z udziałem tego enzymu.

Zgłaszane były przypadki zaburzeń menstruacyjnych u pacjentek, które przyjmowały terbinafinę jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Mechanizm tej możliwej interakcji nie został dotychczas wyjaśniony.

Podczas badania na zdrowych ochotnikach, jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 100 mg flukonazolu, inhibitora cytochromu P450, spowodowało zwiększenie C_{max} i AUC o około 50% i 70%. Jeżeli konieczne jest jednoczesne podawanie tego leku, może być konieczne odpowiednie dostosowanie dawki terbinafiny.

Pacjenci w trakcie jednoczesnego leczenia lekami, które są metabolizowane przede wszystkim przez enzym CYP2D6, takimi jak metoprolol stosowany w przewlekłej niewydolności serca, leki przeciwaritmiczne (np. flekainid, propafenon), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA), leki blokujące receptory β -adrenergiczne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny oraz inhibitory monoaminooksydazy (MAO-I) Typu B (patrz punkt 4.4) powinni być monitorowani, jeżeli leki te mają wąski indeks terapeutyczny.

Ponadto, klirens terbinafiny może być zwiększony przez leki pobudzające metabolizm i zmniejszony przez leki, które hamują cytochrom P450. Jeżeli konieczne jest jednoczesne przyjmowanie tych leków, może być konieczne odpowiednie dostosowanie dawki terbinafiny.

Zgłaszano również, iż terbinafina zmniejsza stężenie cyklosporyny w osoczu. Zaleca się monitorowanie stężenia cyklosporyny w osoczu podczas leczenia terbinafiną oraz po jego zakończeniu.

Rzadkie przypadki zmian w INR lub czasu protrombinowego odnotowano u pacjentów otrzymujących terbinafinę jednocześnie z warfaryną.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Badania toksycznego działania na płód oraz płodność na zwierzętach, nie wykazały działań niepożądanych. Nie ma adekwatnych danych dotyczących stosowania terbinafiny przez kobiety w ciąży. W związku z tym nie należy stosować terbinafiny podczas ciąży, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne.

Laktacja

Terbinafina przenika do mleka matki i dlatego matki karmiące piersią nie powinny być leczone produktem Terbinafine Romikim Farma 250 mg Tabletki.

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. Jednakże, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania (bardzo często $>1/10$, często ($>1/10$, $<1/100$), niezbyt często ($>1/1000$, $<1/100$), rzadko ($>1/10\,000$, $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\,000$)).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: niegroźne reakcje alergiczne skóry (wysypka, pokrzywka)

Rzadko: nadwrażliwość na światło

Bardzo rzadko: ciężkie reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka). Leczenie tabletkami terbinafiny należy przerwać, jeżeli pojawią się postępujące wysypki skórne.

Ciężkie reakcje skórne (np. ostre ogólnych osutka pustulosis).

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: uczucie pełności, utrata apetytu, niestrawność, nudności, łagodne bóle brzucha, biegunka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej:

Często: reakcje mięśniowo-szkieletowe (bóle stawów, bóle mięśni).

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy.

Rzadko: parestezje, niedoczulica i zawroty głowy.

Bardzo rzadko: zawroty głowy.

Niezbyt często: zaburzenia smaku, w tym utrata smaku, które zazwyczaj ustają w ciągu kilku tygodni po przerwaniu leczenia. Zgłaszane były odosobnione przypadki przedłużających się zaburzeń smaku. W bardzo niewielu ciężkich przypadkach zmniejszone przyjmowanie pokarmów prowadziło do znacznej utraty masy ciała.

Zaburzenia psychiczne:

Bardzo rzadko: depresja i stany lękowe

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: w związku ze stosowaniem tabletek terbinafiny występowały zaburzenia czynności wątroby oraz idiosynkratyczne ostre zapalenie wątroby (głównie cholestatyczne), w tym bardzo rzadkie przypadki ciężkiej niewydolności wątroby ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko: ostra niewydolność wątroby.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Bardzo rzadko: reakcje anafilaktoidalne (łącznie z obrzękiem naczynioruchowym), wystąpienie i zaostrzenie skórno i układowego toczenia rumieniowatego.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko: zgłaszane były odosobnione przypadki zaburzeń hematologicznych, takich jak neutropenia, agranulocytoza oraz trombocytopenia.

Zaburzenia ogólne:

Bardzo rzadko: zmęczenie

Zgłaszano zaburzenia miesiączkowania (krwawienie i nieregularny cykl) również u pacjentów przyjmujących terbinafinę jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.5.).

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania (dawki do 5 g), które powodowały ból głowy, nudności, bóle epigastyczne oraz zawroty głowy.

Zalecane leczenie w przypadku przedawkowania obejmuje eliminację leku, początkowo poprzez podanie węgla aktywowanego oraz, a jeżeli zaistnieje taka potrzeba, poprzez zastosowanie odpowiedniej terapii wspomagającej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybiczne działające ogólnoustrojowo.
Kod ATC: D01B A02

Terbinafina jest allilaminą mającą szerokie spektrum działania na patogenne grzyby skóry, włosów i paznokci, w tym na dermatofity z rodzaju *Trichophyton* (np. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (np. *M. canis*) oraz *Epidermophyton floccosum*.

Terbinafina w małych stężeniach działa grzybobójczo na dermatofity, pleśnie oraz niektóre grzyby dimorficzne.

Ponieważ badania wrażliwości dermatofitów nie są znormalizowane, poniższa informacja jest jedynie próbą podania wskazówek dotyczących wrażliwości lub braku wrażliwości drobnoustrojów na terbinafinę.

Wrażliwość różnych gatunków grzybów na terbinafinę, badana na standardowych kulturach grzybów, jest następująca (MIC):

<u>Drobnoustrój</u>	<u>MIC zakres (µg/ml)</u>
<i>Trichophyton rubrum</i>	0.001 – 0.15
<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*.

Tabletki produktu Terbinafine Romikim Farma 250 mg Tabletki, w przeciwieństwie do terbinafiny stosowanej miejscowo, nie są skuteczne w leczeniu łupieżu pstrego.

Terbinafina zakłóca wybiórczo wczesną fazę biosyntezy steroli grzybów. Prowadzi do niedoboru ergosterolu oraz do wewnątrzkomórkowego nagromadzenia skwalenu, co w konsekwencji powoduje śmierć komórek grzyba.

Terbinafina działa przez hamowanie epoksydazy skwalenu w ścianie komórkowej grzybów. Enzym epoksydaza skwalenu nie jest związany z układem cytochromu P450.

Po podaniu doustnym lek występuje w skórze, włosach i paznokciach w stężeniu grzybobójczym. Jest on tam obecny jeszcze przez 15 do 20 dni po zakończeniu leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 250 mg terbinafiny, maksymalne stężenie w osoczu

występowało w ciągu 2 godzin po podaniu i wynosiło 0,97 µg /ml. Okres półtrwania w fazie wchłaniania wyniósł 0,8 godziny, a okres półtrwania w fazie dystrybucji wyniósł 4,6 godziny.

Terbinafina łączy się silnie z białkami osocza (99%), szybko przenika przez skórę właściwą i koncentruje się w lipofilnej warstwie rogowej naskórka. Terbinafina jest także wydzielana z łojem, stąd osiąga duże stężenie w mieszkach włosowych, włosach i skórze łojotokowej. Istnieją także dowody na to, że terbinafina przenika do płytek paznokciowych w ciągu pierwszych kilku tygodni od rozpoczęcia terapii.

Terbinafina podlega szybkiemu metabolizmowi przynajmniej przez 7 enzymów CYP, wśród których największą rolę odgrywają 2C9, 1A2, 3A4, 2C8 oraz 2C19.

W wyniku biotransformacji powstają metabolity, które nie mają właściwości przeciwgrzybiczych i są wydalone przede wszystkim z moczem. Okres półtrwania leku w fazie eliminacji wynosi 17 godzin. Nie ma dowodów na kumulację leku w osoczu. W profilu farmakokinetycznym nie zaobserwowano żadnych zmian zależnych od wieku. Szybkość eliminacji może być mniejsza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, co powoduje zwiększenie stężenia terbinafiny we krwi.

Dostępność biologiczna tabletek terbinafiny jest umiarkowanie modyfikowana przez żywność, nie wymaga jednak dostosowywania dawek leku.

Badania farmakokinetyczne pojedynczej dawki u pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami czynności wątroby wykazały, iż klirens terbinafiny może być zmniejszony o około 50%.

Terbinafina nie jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej. Jednak jej okres półtrwania jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, prawdopodobnie ze względu na zmianę metabolizmu u tych pacjentów, lub osłabienie czynności wątroby spowodowane chorobą nerek. Zmniejszonej eliminacji terbinafiny w niewydolności nerek sugeruje konieczność zmniejszenia dawki, mimo szczegółowych wytycznych nie są dostępne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W długotrwałych badaniach (do jednego roku) na szczurach i psach nie zauważono toksycznego działania terbinafiny po podaniu doustnych dawek do około 100 mg/kg mc. na dobę. W przypadku stosowania dużych dawek doustnych, wątroba oraz możliwe, iż również nerki uznano za potencjalnie zagrożone organy.

Podczas dwuletniego badania rakotwórczości doustnie podawanego leku na myszach, nie stwierdzono żadnych zmian nowotworowych lub innych nieprawidłowości związanych z leczeniem dawkami do 130 mg/kg mc. na dobę (samce) oraz do 156 mg/kg mc. na dobę (samice). Podczas dwuletniego badania rakotwórczości doustnie podawanego leku na szczurach, zaobserwowano zwiększoną częstość występowania raka wątroby u samców, którym podawano największą dawkę 60 mg/kg mc. na dobę. Wykazano, iż zmiany, jakie mogą być związane z proliferacją peroksysomów są specyficzne dla gatunku, jako że nie zaobserwowano ich w badaniu rakotwórczości leku na myszach oraz w innych badaniach na myszach, psach lub małpach.

Podczas badania na małpach, którym podawano duże dawki terbinafiny, stwierdzono nieprawidłowości w załamywaniu światła w siatkówce po zastosowaniu dużych dawek (nietoksyczne były dawki do 50 mg/kg mc.). Te nieprawidłowości były kojarzone z obecnością metabolitu terbinafiny w tkance oka i zanikały po przerwaniu leczenia. Nie były one kojarzone ze zmianami histologicznymi.

Standardowe zestawy testów genotoksyczności *in vitro* i *in vivo* nie dostarczyły dowodów na mutagenne lub klastogenne działania leku.

Podczas badań na szczurach i królikach nie zaobserwowano działań niepożądanych związanych z płodnością lub innymi parametrami związanymi z rozrodem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Celuloza mikrokryształiczna
Hypromeloza
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 specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera:

- 14 tabletek (1 blister po 14 tabletek),
- 28 tabletek (2 blistry po 14 tabletek)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ROMIKIM FARMA, S.L.
Gran Vía Carlos III, 98
7th floor
08028 Barcelona
Hiszpania

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

12704

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

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