

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Terbinafine Aurobindo, 125 mg, tabletki

Terbinafine Aurobindo, 250 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 125 mg terbinafiny (w postaci 140,625 mg terbinafiny chlorowodoru).

Każda tabletką zawiera 250 mg terbinafiny (w postaci 281,250 mg terbinafiny chlorowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

125 mg:

Tabletki barwy białej do prawie białej, owalne, niepowlekane, dwuwypukłe o skośnych krawędziach z wytłoczoną literą D na jednej stronie i cyframi 56 na drugiej.

250 mg:

Tabletki barwy białej do prawie białej, owalne, niepowlekane, dwuwypukłe o skośnych krawędziach z wytłoczoną literą D na jednej stronie i cyfrą 74 na drugiej.

Tabletki mogą być dzielone na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zakażeń grzybiczych skóry spowodowanych przez dermatofity wrażliwe na terbinafinę, takich jak grzybica tułowia (*Tinea corporis*), grzybica pachwin (*Tinea cruris*) oraz grzybica stóp (*Tinea pedis*), gdy leczenie doustne jest wskazane ze względu na umiejscowienie, ciężkość lub rozległość zakażenia. .

Leczenie grzybicy paznokci powodowanej przez dermatofity wrażliwe na terbinafinę

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne w sprawie właściwego stosowania i przepisywania leków przeciwgrzybiczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli:

250 mg raz na dobę, jednak czas trwania leczenia będzie się różnić, zależnie od wskazań i ciężkości zakażenia.

Grzybica skóry:

Czas trwania leczenia:

Zwykle czas trwania leczenia jest następujący:

- Grzybica stóp (*Tinea pedis*) (typ międzypalcowy, podeszwowy/mokasynowy): 2 do 6 tygodni.
- Grzybica tułowia (*Tinea corporis*): 2 do 4 tygodni.
- Grzybica pachwin (*Tinea cruris*): 2 do 4 tygodni

Grzybica paznokci

Leczenia trwa zazwyczaj od 6 tygodni do 3 miesięcy. W przypadku grzybicy paznokci dłoni zazwyczaj wystarczające jest 6-tygodniowe leczenie. W przypadku grzybicy paznokci stóp, wystarczające jest zazwyczaj 12-tygodniowe leczenie, chociaż u niektórych pacjentów wolny wzrost paznokci może wymagać dłuższego leczenia (6 miesięcy lub dłużej). Całkowity zanik objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia może nastąpić dopiero po wielu miesiącach od zakończenia leczenia. Odpowiada to czasowi potrzebnemu, aby mogły odrosnąć w pełni zdrowe paznokcie.

Dzieci i młodzież (poniżej 18 lat):

Istnieje ograniczone doświadczenie z doustnymi terbinafiną u dzieci i młodzieży i dlatego jego stosowanie nie jest zalecane.

Osoby w wieku podeszłym:

Nie ma żadnych przesłanek ku temu, by u pacjentów w podeszłym wieku stosować inne dawkowanie. Nie odnotowano objawów niepożądanych innych niż te, które wystąpiły u młodszych pacjentów. W przypadku tej grupy wiekowej, należy brać pod uwagę ewentualne zaburzenia czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4).

Niewydolność nerek

Pacjenci z zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 50 ml/minutę lub stężenie kreatyniny we krwi większe niż 300 $\mu\text{mol/l}$) powinni otrzymywać połowę zwykle stosowanej dawki.

Niewydolność wątroby:

Terbinafina nie jest zalecana u pacjentów z przewlekłymi lub czynnymi chorobami wątroby. Jeżeli po oszacowaniu korzyści i ryzyka, korzyści przeważają nad ryzykiem, w niewydolności wątroby należy zastosować mniejsze dawkowanie. W przypadku pacjentów, u których już przed leczeniem wystąpiły łagodne lub ciężkie objawy choroby wątroby, klirens terbinafiny może być zmniejszony (patrz punkt 5.2). Patrz również punkt 4.4 w odniesieniu do pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania:

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą z jedzeniem lub bez.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na terbinafinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny $< 30 \text{ ml/min}$).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie terbinafiną pacjentów z przewlekłą lub czynną chorobą wątroby nie było badane i nie jest zalecane (patrz również punkt 4.2). Badania farmakokinetyczne jednej dawki u pacjentów z uprzednio występującą chorobą wątroby wykazały, że klirens terbinafiny może być zmniejszony o około 50%. W przypadku niewydolności wątroby tam, gdzie zalety zastosowania leku przeważają nad związanym z jego zastosowaniem ryzykiem, należy zmniejszyć dawki leku.

Rzadko zgłaszano przypadki zastoju żółci (*cholestasis*) i zapalenia wątroby (*hepatitis*), które zazwyczaj pojawiały się w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Bardzo rzadko terbinafina może powodować niewydolność wątroby u pacjentów z (lub bez) występującą uprzednio chorobą wątroby, która może prowadzić do transplantacji wątroby lub zgonu (hepatotoksyczność). Przed zaplanowaniem terapii zaleca się badanie aktywności aminotransferaz we krwi, które może wykazać ostrą lub uprzednio istniejącą chorobę wątroby. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące zaburzenie czynności wątroby, takie jak świąd, uporczywe mdłości, anoreksja

lub zmęczenie, żółtaczkę, wymioty, znużenie, bóle brzucha, ciemny odcień moczu czy też jasne stolce, należy zweryfikować czy są one związane z chorobą wątroby i natychmiast wstrzymać leczenie.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania terbinafiny u pacjentów z łuszczycą, ponieważ stwierdzono bardzo rzadkie przypadki zaostrzenia się łuszczycy.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania terbinafiny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci ze zmniejszoną czynnością nerek (klirens kreatyniny $\geq 30 < 50$ ml/min lub stężenie kreatyniny $> 300 \mu\text{mol/l}$) powinni otrzymywać połowę zwykle stosowanej dawki.

W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych doustnie terbinafiną, może wystąpić agranulocytoza i martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Z tego powodu w przypadku wystąpienia następujących objawów, należy natychmiast przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem: wysoka gorączka, ból gardła, inne zakażenia, świąd, rozsiane zaburzenia skóry lub zaburzenia skóry z zajęciem błony śluzowej (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Klirens osoczowy terbinafiny może być przyspieszony przez działanie leków, które pobudzają metabolizm (jak ryfampicyna) i może być hamowany przez leki, które hamują aktywność cytochromu P450 (jak cymetydyna). Gdy konieczne jest jednoczesne podawanie takich leków, należy odpowiednio dostosować dawkę terbinafiny.

Badania *in vitro* wykazały, że terbinafina hamuje metabolizm leków, które są metabolizowane z udziałem izoenzymu CYP2D6. Te dane uzyskane na podstawie badania *in vitro* mogą mieć kliniczne znaczenie dla pacjentów otrzymujących leki metabolizowane głównie przez ten enzym, takie jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki blokujące receptory β -adrenergiczne, inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, leki przeciwaritmiczne (np. flekainid, propafenon) oraz inhibitory monoaminooksydazy (MAO) typu B. Pacjenci ci powinni być poddani dokładnej obserwacji. W badaniach *in vitro* wykazano, że terbinafina jest metabolizowana przez przynajmniej 7 izoenzymów CYP, głównie przez izoenzymy CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 oraz CYP2C19.

Inne badania przeprowadzone *in vitro* oraz na zdrowych ochotnikach sugerują, że ewentualne ryzyko hamowania lub pobudzania przez terbinafinę klirensu leków, (np. cyklosporyna, tolbutamid, terfenadyna, triazolam, doustne środki antykoncepcyjne) które są metabolizowane przez inne enzymy cytochromu P450, jest małe. Odnotowano jednak, przypadki zaburzeń menstruacji (krwawienia międzymiesiączkowe i nieregularne cykle) u pacjentów zażywających terbinafinę jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciąża i laktacja

Ciąża:

Badania toksycznego działania na płód i płodność zwierząt nie wskazują na występowanie działań niepożądanych.

Nie dysponujemy odpowiednimi danymi dotyczącymi stosowania terbinafiny u kobiet w ciąży, z tego względu nie należy podawać terbinafiny w okresie ciąży.

Laktacja:

Terbinafina przenika do mleka matki i dlatego też kobiety karmiące piersią nie powinny zażywać terbinafiny w okresie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Terbinafine Aurobindo nie ma wpływu, lub ma bardzo niewielki wpływ, na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są wymienione według częstości występowania:

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana częstość (nie może być określona na podstawie dostępnych danych.)

Stwierdzono występowanie wymienionych poniżej działań niepożądanych.

Badania diagnostyczne:

Często: Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko: Agranulocytoza, neutropenia, małopłytkowość, pancytopenia.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: Ból głowy.

Rzadko: Zawroty głowy, niedoczulica, parestezje.

Bardzo rzadko: Zawroty głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit :

Często: Uczucie pełności w żołądku, łagodne bóle brzucha, biegunka, niestrawność, mdłości.

Niezbyt często: Brak smaku lub zaburzenia smaku [w wieku powyżej 65 lat i z niskim indeksem masy ciała (BMI) są to czynniki stanowiące ryzyko], zazwyczaj ustępujące w ciągu kilku tygodni lub miesięcy po zakończeniu leczenia.

Bardzo rzadko: W bardzo rzadkich wypadkach zgłaszano długotrwałe zaburzenia smaku, czasem prowadzące do zmniejszenia ilości spożywanych posiłków i znacznego zmniejszenia masy ciała.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo często: Wysypka, pokrzywka.

Bardzo rzadko: Ciężkie reakcje skóry (np. zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, nadwrażliwość na światło oraz obrzęk angioneurotyczny). W przypadku rozwoju postępującej wysypki, należy przerwać leczenie.

Wystąpienie łuszczycy lub zaostrzenie łuszczycy.

Wypadanie włosów, chociaż nie stwierdzono bezpośredniego związku wypadania włosów z zażywaniem leku.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Bardzo często: Bóle stawów i bóle mięśniowe.

Mogą one wystąpić jako część reakcji nadwrażliwości na lek, w połączeniu z reakcją alergiczną skóry.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często: Anoreksja (utrata apetytu).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Rzadko: Zmęczenie, znużenie.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: Występowanie reakcji alergicznych (w tym anafilaktycznych).

Bardzo rzadko: Wystąpienie lub pogorszenie się skórno- lub układowego toczenia rumieniowatego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: Zaburzenia czynności wątroby, szczególnie związane z zastojem żółci oraz w rzadkich przypadkach niewydolność wątroby, która niekiedy może prowadzić do transplantacji wątroby lub zgonu (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Bardzo rzadko: Zaburzenia menstruacji, krwawienia międzymiesiączkowe.

Zaburzenia psychiczne:

Bardzo rzadko: Stany lękowe i depresja.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania (do 5 g).

Objawy:

Ból głowy, nudności, ból nadbrzusza oraz zawroty głowy.

Leczenie:

Zalecane leczenie w przypadku przedawkowania polega na wyeliminowaniu leku, podawaniu aktywowanego węgla oraz leczeniu objawowym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybiczne dla stosowania ogólnoustrojowego.

Kod ATC: D01B A02

Terbinafina jest alliloaminą o szerokim zakresie działania przeciwgrzybicznego. W małym stężeniu terbinafina działa grzybobójczo na dermatofity, pleśnie oraz określone dwupostaciowe grzyby. Na drożdżaki, zależnie od gatunku, działa grzybobójczo lub hamuje ich wzrost.

Sposób działania:

Terbinafina zakłóca biosyntezę steroli grzybów we wczesnym stadium. Prowadzi to do braku ergosterolu oraz do wewnątrzkomórkowej kumulacji skwalenu, powodując tym samym śmierć komórek grzyba. Terbinafina hamuje aktywność epoksydazy skwalenu w błonie komórkowej grzyba.

Enzym epoksydaza skwalenu nie jest powiązany z układem cytochromu P450.

Terbinafina nie wpływa na metabolizm hormonów ani innych leków.

W przypadku stosowania doustnego, lek koncentruje się w skórze, paznokciach i włosach w stężeniu wykazującym działanie grzybobójcze i jest tam obecny od 15 do 20 dni po zakończenia leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu pojedynczej dawki 250 mg średnie stężenie terbinafiny w osoczu wynosi 0.97 µg/ml w ciągu 2 godzin po podaniu. Okres połowicznego wchłaniania wynosi 0.8 godziny a okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi 4,6 godziny. Terbinafina silnie wiąże się z białkami osocza (99%). Szybko rozprasza się w skórze właściwej i koncentruje w lipofilnej warstwie rogowej naskórka.

Terbinafina zbiera się również w łoju skórny, tak więc występuje w dużym stężeniu w mieszkach włosowych oraz włosach i skórze skłonnej do przetłuszczania. Nie ma dowodów na to, że terbinafina przenika do płytki paznokcia w ciągu pierwszych tygodni leczenia.

Terbinafina jest szybko metabolizowana przez 7 izoenzymów CYP, głównie przez CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 oraz CYP2C19.

W wyniku biotransformacji powstają metabolity niewykazujące działania grzybobójczego, które są wydalane w przeważającym stopniu z moczem. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 17 godzin. Brak dowodów na to, że lek kumuluje się w osoczu.

Nie zaobserwowano żadnych zmian właściwości farmakokinetycznych związanych z wiekiem pacjenta, jednak wskaźnik wydalania może być zredukowany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, powodując zwiększenie stężenia terbinafiny we krwi.

Biodostępność wynosi około 80%, na co jedynie nieznacznie wpływa pokarm i dlatego dostosowanie dawki nie jest konieczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach długoterminowych (do roku) na szczurach i psach nie zaobserwowano działania toksycznego u żadnego z gatunków w przypadku podawania dawki 100 mg/kg mc. na dobę. W przypadku dużych dawek doustnych wątrobie i najprawdopodobniej również nerki, można uznać za organy narażone na negatywne działanie leku.

W przypadku dwuletniego badania na myszach, dotyczącego wpływu doustnie podawanego leku, nie stwierdzono objawów nowotworowych lub innych nieprawidłowych objawów związanych z leczeniem dawką 130 mg/kg mc. na dobę (w przypadku samców) i 156 mg/kg mc. na dobę (w przypadku samic). W trakcie dwuletniego badania rakotwórczości przeprowadzonego na szczurach, zaobserwowano zwiększoną zachorowalność na nowotwór wątroby w przypadku podawania samcom dawki 69 mg/kg mc. na dobę. Zmiany, które mogą być łączone ze złożonym rozrostem są specyficzne dla gatunku, ponieważ nie zostały zaobserwowane w badaniu rakotwórczości przeprowadzonym na myszach, psach i małpach.

W trakcie badań w których podawano duże dawki leku małpom, zaobserwowano refrakcyjne nieregularności w siatkówce w przypadku podawania dużych dawek (nietoksyczne stężenie 50 mg/kg mc.). Te nieregularności były powiązane z obecnością metabolitu terbinafiny w tkance ocznej i zanikały po odstawieniu leku. Nie zostały powiązane ze zmianami histologicznymi.

Po przeprowadzeniu standardowego zestawu testów na genotoksyczność przeprowadzanych metodą *in vitro* lub *in vivo*, nie stwierdzono potencjalnego ryzyka działania mutagennego lub klastogennego.

W badaniach przeprowadzanych na szczurach i królikach nie stwierdzono żadnych objawów niepożądanych, mających wpływ na płodność lub inne czynniki reprodukcji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie typu blister z PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

6, 7, 8, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250 i 500 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Malta

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO