

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZELEFION, 250 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 250 mg terbinafiny (*Terbinafinum*) w postaci terbinafiny chlorowodoru. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Grzybicze zakażenia skóry, takie jak:

- grzybica tułowia, grzybica pachwin, grzybica stóp, grzybica owłosionej skóry głowy, grzybica paznokci wywołane przez dermatofity,
- grzybyce skórne wywołane przez drożdżaki z rodzaju *Candida* (np. *Candida albicans*).

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 kandydozy pochwy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Czas trwania leczenia zależy od ciężkości zakażenia oraz od postępu klinicznego.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Zelefion 250 mg tabletki, nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci o masie ciała poniżej 20 kg.

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

Dorośli

250 mg raz na dobę.

- **Zakażenia grzybicze skóry**

Zalecany czas leczenia:

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

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z przewlekłą lub czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z łagodną lub ciężką chorobą wątroby może dojść do zmniejszenia eliminacji terbinafiny (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek nie zaleca się stosowania terbinafiny, ponieważ nie ma zadowalających badań dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek przyjmujących doustnie terbinafinę (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma danych wskazujących na to, iż pacjenci w podeszłym wieku wymagają innych dawek i że mogą się u nich pojawiać działania niepożądane inne niż u młodszych pacjentów. W razie przepisania tabletek z terbinafiną osobom w podeszłym wieku, należy wziąć pod uwagę istniejące wcześniej zaburzenia czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletkę należy połknąć popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na terbinafinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Przewlekła lub czynna choroba wątroby (patrz punkt 4.4).
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie terbinafiny jest przeciwwskazane u pacjentów z przewlekłą lub czynną chorobą wątroby. Przed przepisaniem tabletek z terbinafiną, należy wykonać badanie czynności wątroby.

Hepatotoksyczność może wystąpić zarówno u pacjentów z wcześniej stwierdzoną chorobą wątroby, jak i u pacjentów, u których ona nie występowała. Z tego powodu zaleca się okresowe wykonywanie badań czynności wątroby (po 4-6 tygodniach terapii). Przyjmowanie terbinafiny powinno być natychmiast przerwane w przypadku podwyższonych wyników testów czynności wątroby.

U pacjentów przyjmujących doustnie terbinafinę stwierdzano bardzo rzadko przypadki niewydolności wątroby (niektóre ze skutkiem śmiertelnym lub wymagające przeszczepu wątroby). W większości przypadków niewydolności wątroby pacjenci mieli ciężkie choroby ogólnoustrojowe i związek przyczynowo-skutkowy z przyjmowaniem tabletek z terbinafiną nie został ustalony (patrz punkt 4.8). Pacjentów przyjmujących terbinafinę należy ostrzec, aby natychmiast zgłaszali jakiegokolwiek objawy

uporczywych nudności niewyjaśnionego pochodzenia, zmniejszonego apetytu, uczucia zmęczenia, wymiotów, bólu w prawej górnej części brzucha, gorączki, anginy lub innej infekcji, zmian skórnych o charakterze rozszaniom lub obejmujących błony śluzowe, świądu, znacznego osłabienia, żółtaczki, ciemno zabarwionego moczu lub jasno zabarwionych stolców. U pacjentów z wyżej wymienionymi objawami należy przerwać doustne przyjmowanie terbinafiny, zaś pacjentów z problemami z wątrobą należy przebadać.

Zaburzenia skóry

W przypadku wystąpienia postępującej wysypki skórnej (rumienia) z gorączką i zmianami krostkowymi leczenie terbinafiną w tabletkach należy przerwać, ponieważ może wystąpić ostra ogólniowa osutka krostkowa (patrz punkt 4.8).

U pacjentów leczonych terbinafiną opisywano przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak: bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka częstość nieznana: wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania terbinafiny u pacjentów z łuszczycą lub toczniem rumieniowatym w wywiadzie, ze względu na bardzo rzadkie doniesienia wywołania wysiewu lub zaostrzenia łuszczycy oraz skórno i układowego tocznia po zastosowaniu terbinafiny.

Zaburzenia krwi

U pacjentów leczonych terbinafiną w postaci tabletek bardzo rzadko zgłaszano przypadki występowania zaburzeń krwi (neutropenii, agranulocytozy, trombocytopenii, niedokrwistości aplastycznej). Należy ustalić etiologię tych zaburzeń krwi, które występują u pacjentów leczonych terbinafiną oraz rozważyć zmianę dawkowania, a nawet przerwanie leczenia terbinafiną.

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie terbinafiny nie zostało dostatecznie przebadane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 50 ml/min lub stężenie kreatyniny większe niż 300 µmol/l), dlatego stosowanie terbinafiny nie jest u nich zalecane (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z istniejącą wcześniej łuszczycą lub toczniem rumieniowatym, terbinafinę należy stosować z ostrożnością ze względu na bardzo rzadko zgłaszane przypadki tocznia rumieniowatego.

W rzadkich przypadkach terbinafina może powodować odwracalną zmianę lub utratę smaku; nie zaleca się leczenia terbinafiną u osób, które wykorzystują swoje zdolności smakowe do celów zawodowych (patrz punkt 4.8).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u kobiet w okresie karmienia piersią.

Produkt leczniczy Zelefon zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na terbinafinę

Klirens terbinafiny mogą przyspieszać produkty lecznicze, które indukują metabolizm i hamować go mogą produkty lecznicze, które hamują aktywność cytochromu P 450. Jeśli równoczesne stosowanie takich produktów leczniczych jest konieczne, dawkowanie terbinafiny w postaci tabletek może wymagać odpowiedniego dostosowania.

Następujące produkty lecznicze mogą nasilać działanie terbinafiny lub zwiększać jej stężenie w osoczu krwi:

Cymetydyna zmniejszała klirens terbinafiny o 33%.

Flukonazol powodował zwiększenie wartości C_{max} i AUC terbinafiny odpowiednio o 52% i 69% w wyniku hamowania enzymów CYP2C9 i CYP3A4. Podobne zwiększenie wartości C_{max} i AUC

może wystąpić po jednoczesnym podaniu terbinafiny z innymi produktami leczniczymi hamującymi zarówno CYP2C9, jak i CYP3A4, takimi jak ketokonazol i amiodaron.

Następujące produkty lecznicze mogą osłabiać działanie terbinafiny lub zmniejszać jej stężenie we krwi:

Ryfampicyna zwiększa klirens terbinafiny o 100%.

Wpływ terbinafiny na inne produkty lecznicze

Terbinafina może nasilać działanie lub zwiększać stężenie w osoczu następujących leków:

Wyniki uzyskane w badaniach *in vitro* oraz w badaniach na zdrowych ochotnikach świadczą, że terbinafina może nieznacznie zmniejszyć lub zwiększyć klirens leków metabolizowanych przez układ cytochromu P 450 (np. terfenadyny, triazolamu, tolbutamidu lub doustnych środków antykoncepcyjnych) z wyjątkiem leków metabolizowanych przez CYP2D6 (patrz poniżej). Terbinafina nie wpływa na klirens antypiryny ani digoksyny.

W badaniach z udziałem osób zdrowych charakteryzujących się intensywnym metabolizmem deksametozonu (leku przeciwkaszlowego i substratu testowego CYP2D6), terbinafina zwiększała wskaźnik metaboliczny deksametozonu/dekstrometozonu w moczu średnio 16-97-krotnie. Dlatego osoby z intensywnym metabolizmem CYP2D6 mogą pod wpływem terbinafiny zacząć słabo go metabolizować.

U pacjentek przyjmujących doustnie terbinafinę jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zgłaszano nieliczne przypadki nieregularnego miesiączkowania. Jednakże częstość występowania tych zaburzeń pozostaje w granicach częstości ich występowania u pacjentek przyjmujących wyłącznie doustne środki antykoncepcyjne.

Terbinafina zwiększa ryzyko nasilenia działań niepożądanych propafenonu w wyniku zmniejszenia metabolizmu wątrobowego przez terbinafinę. W razie potrzeby należy skorygować dawkę propafenonu w trakcie leczenia terbinafiną.

Terbinafina może zwiększać ryzyko zahamowania metabolizmu kodeiny, mekwinazyny i tramadolu.

Terbinafina może zwiększać ekspozycję na aktywne metabolity tetrabenazyny.

Terbinafina może zmniejszać działanie lub stężenie w osoczu następujących leków:

Terbinafina zwiększa klirens cyklosporyny o 15%.

Terbinafina zwiększa ryzyko nasilenia działań niepożądanych flekainidu w wyniku zmniejszenia metabolizmu wątrobowego. W razie potrzeby należy skorygować dawkę flekainidu w trakcie leczenia terbinafiną.

U pacjentów z niewydolnością serca istnieje ryzyko nasilenia działań niepożądanych metoprololu w wyniku zmniejszenia jego metabolizmu wątrobowego przez terbinafinę. W razie potrzeby należy skorygować dawkę metoprololu w trakcie leczenia terbinafiną.

Terbinafina może zmniejszać skuteczność tamoksifenu z powodu zahamowania procesu tworzenia jego aktywnego metabolitu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich ani właściwie kontrolowanych badań klinicznych nad stosowaniem terbinafiny u kobiet w ciąży. W obserwacyjnym badaniu kohortowym opartym na rejestrze przypadków, obejmującym 891 ciąż z ekspozycją na lek, nie odnotowano zwiększonego

ryzyka poważnych wad wrodzonych lub poronień samoistnych u kobiet z ekspozycją na doustną terbinafinę w trakcie ciąży w porównaniu z kobietami bez takiej ekspozycji. W badaniach na zwierzętach nie wykazano szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Można rozważyć stosowanie terbinafiny u kobiety w ciąży, jeśli zostanie uznane, że istnieje konieczność leczenia farmakologicznego.

Karmienie piersią

U ludzi terbinafina przenika do mleka kobiecego. Maksymalny stosunek stężenia terbinafiny w mleku do stężenia w osoczu wynosi 7:1, a maksymalną ilość terbinafiny spożywanej przez niemowlę szacuje się na 16% dawki podanej kobiecie karmiącej piersią. Maksymalne stężenie terbinafiny w mleku kobiecym obserwuje się w ciągu 6 godzin po podaniu leku; stężenie terbinafiny zmniejsza się następnie o około 70% w ciągu 6–12 godzin po podaniu. Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu terbinafiny na dziecko karmione piersią ani na produkcję mleka – nie można wykluczyć ryzyka.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zrezygnować z leczenia terbinafiną, biorąc pod uwagę korzyści płynące z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak jest istotnych informacji z obserwacji dotyczących wpływu leku na płodność lub ogólną zdolność do reprodukcji u ludzi. W badaniach nad płodnością na szczurach nie wykazano niekorzystnego wpływu leku na płodność czy zdolność do reprodukcji (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem doustnie stosowanej terbinafiny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpią zawroty głowy jako działanie niepożądane powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych lub po wprowadzeniu terbinafiny w postaci doustnej do obrotu wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA w Tabeli 1. Dla każdej z klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane przedstawiono według częstości ich występowania, począwszy od najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, odpowiednia kategoria częstotliwości dla każdego działania niepożądanego podana jest na podstawie następującego schematu: bardzo często ($\geq 1/10$); 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 ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

U 10% pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych, wystąpiły działania niepożądane. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia żołądkowo-jelitowe (5%).

Działania niepożądane są zazwyczaj łagodne do umiarkowanych i przemijające.

Tabela 1

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często:	Niedokrwistość
Częstość nieznana:	Neutropenia, agranulocytoza, trombocytopenia, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko:	Reakcje rzekomoanafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy) skórny i układowy toczень rumieniowaty
Częstość nieznana:	Reakcje anafilaktyczne, reakcja przypominająca chorobę posurowiczą
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	

Często:	Depresja
Niezbyt często:	Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Ból głowy
Często:	Zaburzenia odczuwania smaku* w tym utrata odczuwania smaku* zawroty głowy
Niezbyt często:	Parestezje i niedoczulica
Zaburzenia oka:	
Często:	Zaburzenia widzenia
Częstość nieznana:	Niewyraźne widzenie, zmniejszenie ostrości widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często:	Szum w uszach
Częstość nieznana:	Niedosłuch, zaburzenia słuchu
Zaburzenia naczyń	
Częstość nieznana:	Zapalenie naczyń
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Objawy żołądkowo-jelitowe (rozdęcie brzucha, niestrawność, nudności, bóle brzucha, biegunka)
Częstość nieznana:	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko:	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczką, cholestaza, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Wysypka, pokrzywka
Niezbyt często:	Reakcje nadwrażliwości na światło
Bardzo rzadko:	Zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa, rumień wielopostaciowy, toksyczne wykwity skórne, złuszczone zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry. Pojawienie się wykwitów skórnych łuszczycopodobnych lub zaostrzenie łuszczycy. Łysienie.
Częstość nieznana:	Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Reakcje ze strony układu mięśniowo-szkieletowego (bóle stawów, bóle mięśni)
Częstość nieznana:	Rabdomioliza
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	Zmęczenie
Niezbyt często:	Gorączka
Częstość nieznana:	Zespół objawów grypopodobnych
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często:	Zmniejszenie masy ciała**
Częstość nieznana:	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

* osłabienie czucia smaku, w tym zniesienie odczuwania smaku, które zwykle wracają do normy po kilku tygodniach od zaprzestania przyjmowania leku. W pojedynczych przypadkach zanotowano przedłużone zniesienie odczuwania smaku.

** zmniejszenie masy ciała jest wtórne do zniesienia odczuwania smaku

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301, fax: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Zalecane leczenie przedawkowania polega na eliminacji leku, przede wszystkim przez podanie węgla aktywnego oraz, w razie konieczności, na objawowym leczeniu podtrzymującym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, kod ATC: D 01 BA 02.

Mechanizm działania

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* oraz drożdżakom z rodzaju *Candida* (np. *C. albicans*) i *Pityrosporum*.

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

Obecność pokarmu w umiarkowany sposób wpływa na biodostępność terbinafiny (AUC zwiększone o mniej niż 20%), w związku z czym nie jest konieczne korygowanie jej dawki.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym terbinafina jest dobrze wchłaniana (>70%). Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 250 mg terbinafiny, maksymalne stężenie w osoczu 1,3 µg/ml występuje w ciągu 1,5 godzin po podaniu. W stanie stacjonarnym (70% stanu stacjonarnego jest osiągnięta w ciągu 28 dni) w porównaniu z pojedynczą dawką, maksymalne stężenie terbinafiny było średnio o 25% większe, a AUC w osoczu zwiększyło się 2,3- krotnie.

Dystrybucja

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.

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

Eliminacja

Metabolity są wydalone głównie z moczem (70%). Na podstawie zwiększenia AUC w osoczu okres półtrwania w stanie stacjonarnym oszacowano na ok. 30 godzin. Zastosowanie wielu dawek oraz wykonanie rozszerzonych badań krwi wykazało trójfazową eliminację z okresem półtrwania wynoszącym ok. 16,5 dnia.

Biodostępność

Bezwzględna biodostępność terbinafiny w wyniku metabolizmu pierwszego przejścia wynosi ok. 40%.

Szczególne grupy pacjentów

Nie zaobserwowano związanych z wiekiem pacjentów zmian w stężeniu terbinafiny w osoczu w stanie stacjonarnym.

Badania farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki terbinafiny wykazały, że jej klirens może być zmniejszony do ok. 50% u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) i istniejącymi uprzednio chorobami wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność dawki wielokrotnej

W długotrwałych badaniach toksyczności (do 1 roku) na szczurach i psach nie zaobserwowano wyraźnego działania toksycznego u żadnego z tych gatunków dla dawki doustnej około 100 mg/kg m.c./dobę. W przypadku stosowania doustnego dużych dawek, wątrobę i nerki uznano za potencjalne narządy docelowe.

W 32-tygodniowym badaniu z zastosowaniem dawek wielokrotnych u małp stwierdzono nieprawidłowości w załamywaniu światła w siatkówce po większych dawkach (poziom dawek nietoksycznych 50 mg/kg mc./dobę). Te zaburzenia były związane z obecnością metabolitu terbinafiny w tkance oka i ustępowały po zaprzestaniu podawania leku. Nie towarzyszyły im żadne zmiany histologiczne. W badaniach 4-tygodniowych dożylne podawanie terbinafiny powodowało zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, w tym hipoaktywność, ataksję i drgawki u szczurów (>30 mg/kg mc./dobę) i małp (75 mg/kg mc./dobę).

Mutagenność i rakotwórczość

Nie wykazano działania mutagennego ani rakotwórczego terbinafiny w standardowym zestawie badań genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*.

W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego na myszach, nie stwierdzono żadnych zmian nowotworowych ani innych zmian, które można byłoby wiązać z doustnym podawaniem leku w dobowych dawkach do 130 mg/kg/ mc./dobę (samce) i do 156 mg/kg mc./dobę (samice). W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego na szczurach, obserwowano zwiększoną częstość występowania nowotworów wątroby u samców, którym podawano doustnie największą dawkę 69 mg/kg mc./dobę. Wykazano, że zmiany, 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.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach przeprowadzonych na szczurach i królikach nie obserwowano niekorzystnego wpływu leku na płodność i inne parametry reprodukcyjne.

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 podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14597

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.12.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO