

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZELEFION, 250 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki zawiera 250 mg terbinafiny (*Terbinafinum*) w postaci chlorowodoru terbinafiny. 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 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, Zelefon tabletki doustne nie jest skuteczny w leczeniu łupieżu pstrego i zakażeń drożdżakowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci

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 tabletki 250 mg) raz na dobę.

Czas leczenia zależy od wskazania i ciężkości zakażenia.

Dorośli

250 mg raz na dobę.

- **Zakażenia grzybicze skóry**

Zalecany czas leczenia:

- Grzybica stóp międzypalcowa, typ podeszwy / mokasynowy: 2 do 6 tygodni
- Grzybica tułowia: 4 tygodnie
- 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.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u pacjentów z przewlekłą lub czynną chorobą wątroby (patrz pkt. 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma zadowalających badań dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek przyjmujących doustnie terbinafinę. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w tej grupie pacjentów (patrz pkt. 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania oraz pkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

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 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Dzieci

U dzieci powyżej 5 lat, tabletki z terbinafiną są dobrze tolerowane.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na terbinafinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania terbinafiny 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 Działania niepożądane).

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, 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 dermatologiczne

Bardzo rzadko zgłaszano ciężkie reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka) u pacjentów stosujących terbinafinę w postaci tabletek. W przypadku wystąpienia postępującej wysypki skórnej leczenie terbinafiną w tabletkach należy przerwać.

Zaburzenia hematologiczne

U pacjentów leczonych terbinafiną w postaci tabletek bardzo rzadko zgłaszano przypadki występowania zaburzeń krwi (neutropenii, agranulocytozy, trombocytopenii, pancytopenii). 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 $\mu\text{mol/l}$), dlatego stosowanie terbinafiny nie jest u nich zalecane (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

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

Produkt leczniczy Zelefion zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt 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 we krwi
Cymetydyna zmniejsza 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

Wyniki badań przeprowadzanych *in vitro* i na zdrowych ochotnikach pokazują, że terbinafina wywiera nieistotny wpływ na zwiększanie i obniżanie klirensu większości produktów leczniczych, których metabolizm zachodzi przy udziale układu enzymatycznego cytochromu P450 (np. terfenadyny, triazolamu, tolbutamidu lub doustnych środków antykoncepcyjnych), z wyjątkiem tych, które metabolizowane są przez CYP2D6 (patrz poniżej).

Terbinafina nie wpływa na klirens antypiryny ani digoksyny.

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 może nasilać działanie lub zwiększać stężenie w osoczu następujących leków
Kofeina: Terbinafina zmniejszała klirens dożylnie podawanej kofeiny o 19%.

Leki metabolizowane głównie z udziałem CYP2D6

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że terbinafina hamuje metabolizm przebiegający z udziałem CYP2D6. Wyniki tych badań mogą mieć znaczenie kliniczne w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które są metabolizowane głównie przez enzym CYP2D6, takich jak: niektóre leki należące do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków blokujących receptory adrenergiczne β , leków selektywnie blokujących wychwyt zwrotny serotoniny, leków przeciwaritmicznych (grupy 1A, 1B i 1C) oraz inhibitorów MAO typu B, szczególnie jeśli charakteryzują się wąskim indeksem terapeutycznym (patrz pkt. 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Terbinafina zmniejszała klirens dezypraminy o 82%.

Terbinafina może zmniejszać działanie lub stężenie w osoczu następujących leków
Terbinafina zwiększała klirens cyklosporyny o 15%.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

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

Ciąża

Badania wpływu leku na płód i badania płodności na zwierzętach nie wykazały jego toksycznego działania. Ze względu na bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży, nie należy stosować terbinafiny w postaci tabletek w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podania doustnego terbinafiny oraz potencjalne korzyści leczenia przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Terbinafina przenika do mleka kobiecego, dlatego matki stosujące doustnie terbinafinę, nie powinny karmić piersią.

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 są zazwyczaj łagodne do umiarkowanych i przemijające.

Następujące działania niepożądane zaobserwowano w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek.

Działania niepożądane (Tabela 1) zostały zestawione według częstości ich występowania, zaczynając od najczęściej występujących, według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często

($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko:	Neutropenia, agranulocytoza, trombocytopenia, pancytopenia
Częstość nieznana:	Anemia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko:	Reakcje rzekomoanafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, skórny i układowy liszaj rumieniowaty
Częstość nieznana:	Reakcje anafilaktyczne, reakcja przypominająca chorobę posurowiczą
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Zmniejszony apetyt
Zaburzenia psychiczne	
Częstość nieznana:	Lęk, depresja*
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Ból głowy
Niezbyt często:	Zniesienie odczuwania smaku**, brak smaku**
Bardzo rzadko:	Zawroty głowy, parestezje i niedoczulica
Częstość nieznana:	Utrata węchu
Zaburzenia ucha i błędnika	
Częstość nieznana:	Niedosłuch, zaburzenia słuchu, szum w uszach
Zaburzenia naczyniowe	
Częstość nieznana:	Zapalenie naczyń
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Uczucie pełności w żołądku, niestrawność, nudności, ból brzucha, biegunka
Częstość nieznana:	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko:	Niewydolność wątroby, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych
Częstość nieznana:	Zapalenie wątroby, żółtaczka, cholestaza
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Wysypka, pokrzywka
Bardzo rzadko:	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa, wykwity skórne łuszczycopodobne lub zaostrzenie łuszczycy, łysienie
Częstość nieznana:	Nadwrażliwość na światło, fotodermatoza, alergiczne reakcje nadwrażliwości na światło i wielopostaciowa osutka świetlna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Bóle stawów i mięśni
Częstość nieznana:	Rabdomioliza
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo rzadko:	Zmęczenie
Częstość nieznana:	Choroba grypopodobna, gorączka
Badania diagnostyczne	
Częstość nieznana:	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, zmniejszenie masy ciała***

* lęk i objawy depresji wtórne w stosunku do zaburzeń smaku

** 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 odczuwanie smaku.

*** zmniejszenie masy ciała jest wtórne do zniesienie 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 krajowego systemu zgłaszania do 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>

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 aktywowanego 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.

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, niewymagającym 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 wydalane głównie z moczem.

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 17 godzin. Nie ma dowodów, aby produkt leczniczy 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 produktu leczniczego może być zmniejszony do ok. 50% u pacjentów z istniejącymi uprzednio chorobami wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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 rakotwórczego u myszy, nie stwierdzono żadnych zmian nowotworowych ani innych nieprawidłowości, które można byłoby wiązać z doustnym podawaniem leku w 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, które mogą być związane z proliferacją peroksosomów, 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 m.c.). 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
Hypromeloz
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(-Y) POZWOLENIA(Ń) 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