

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TERBISIL, 250 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 250 mg terbinafiny (*Terbinafinum*) w postaci chlorowodoru terbinafiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Okrągła, dwuwypukła tabletki barwy białej lub prawie białej, z linią podziału wytłoczoną na jednej stronie i liczbą „250” wytłoczoną na drugiej stronie.

Linia podziału na tabletki ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie:

- grzybicy paznokci wywołanej przez dermatofity;
- grzybicy owłosionej skóry głowy wywołanej przez dermatofity;
- grzybiczych zakażeń skóry wywołanych przez dermatofity (takich jak grzybica tułowia, grzybica obrębna pachwin, grzybica stóp) oraz zakażeń skóry wywołanych przez drożdżaki z rodzaju *Candida* (np. *Candida albicans*). Wskazania do leczenia doustnego w tych przypadkach zależą zazwyczaj od miejsca, ciężkości i rozległości zakażenia.

Uwaga: Terbisil tabletki, w przeciwieństwie do produktów zawierających terbinafinę przeznaczonych do stosowania miejscowego, nie jest skuteczny w leczeniu łupieżu pstrego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

250 mg raz na dobę.

Czas leczenia zależy od wskazania i ciężkości zakażenia.

Zakażenia skóry

Zalecany okres leczenia:

- Grzybica stóp międzypalcowa, typ podeszwowy i (lub) mokasynowy: 2 do 6 tygodni.
- Grzybica tułowia, grzybica obrębna pachwin: 2 do 4 tygodni.
- Drożdżycy 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 do 12 tygodniach leczenia.

Grzybica paznokci rąk

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

Grzybica paznokci stóp

12-tygodniowy okres leczenia jest wystarczający w większości przypadków zakażeń paznokci stóp. Niektórzy pacjenci z wolnym tempem wzrostu paznokci mogą wymagać dłuższego okresu leczenia. Optymalne efekty kliniczne uwidaczniają się w kilka miesięcy od przeprowadzenia i zakończenia leczenia przeciwgrzybiczego, co wiąże się z okresem potrzebnym do odrośnięcia zdrowej płytki paznokciowej.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Z uwagi na brak wystarczających danych dotyczących doustnego stosowania terbinafiny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Terbisil jest przeciwwskazany u pacjentów z przewlekłą lub czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3 oraz 4.4).

Dzieci i młodzież

Dzieci o masie ciała powyżej 40 kg: 250 mg (1 tabletkę 250 mg) raz na dobę.

Nie stosować produktu leczniczego Terbisil 250 mg tabletki u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma danych wskazujących na to, że pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub więcej) wymagają innych dawek i że mogą się u nich pojawiać działania niepożądane inne niż u młodszych pacjentów. W razie przepisywania tego produktu osobom w podeszłym wieku, należy wziąć pod uwagę występujące wcześniej zaburzenia czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy stosować doustnie popijając wodą. Tabletki najlepiej przyjmować każdego dnia o tej samej porze na pusty żołądek lub po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Przewlekła lub czynna choroba wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność wątroby

Terbisil jest przeciwwskazany u pacjentów z przewlekłą lub czynną chorobą wątroby.

Przed przepisaniem produktu leczniczego Terbisil, należy ocenić, czy nie występowała wcześniej choroba wątroby, ponieważ działanie toksyczne na wątrobę może wystąpić u pacjentów z istniejącą uprzednio chorobą wątroby, jak również u pacjentów, u których ona nie występowała. Dlatego u pacjentów leczonych produktem leczniczym Terbisil (po 4-6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia) zaleca się wykonywanie badań

oceniających czynność wątroby. W razie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Terbisil. U pacjentów stosujących terbinafinę, bardzo rzadko zgłaszano ciężką niewydolność wątroby (niekiedy zakończoną zgonem lub wymagającą przeszczepu wątroby). W większości przypadków przyczyną zaburzeń czynności wątroby były inne ciężkie zaburzenia ogólnoustrojowe, a związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem terbinafiny nie został ustalony (patrz punkty 4.3 i 4.8).

W przypadku następujących objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących zaburzenia czynności wątroby: utrzymujące się nudności niewyjaśnionego pochodzenia, zmniejszone łaknienie, uczucie zmęczenia, wymioty, bóle brzucha lub żółtaczka, ciemno zabarwiony mocz lub jasno zabarwione stolce, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Terbisil i niezwłocznie oszacować czynność wątroby.

Badania farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki terbinafiny wykazały, że klirens terbinafiny może być zmniejszony do ok. 50% u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami wątroby.

Zaburzenia nerek

Z uwagi na brak wystarczających danych dotyczących stosowania terbinafiny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 300 µmol/l), nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Terbisil w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia skóry

U pacjentów stosujących terbinafinę, bardzo rzadko zgłaszano ciężkie reakcje skórne (w tym zespół Stevensa-Johnsona, martwicę toksyczno-rozplywną naskórka, wysypkę polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi). W przypadku wystąpienia postępującej wysypki skórnej, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Terbisil.

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 skórniego i układowego tocznia po zastosowaniu terbinafiny.

Zaburzenia krwi

U pacjentów leczonych terbinafiną bardzo rzadko zgłaszano przypadki występowania nieprawidłowego składu krwi (neutropenii, agranulocytozy, trombocytopenii, niedokrwistości aplastycznej). W przypadku wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń w składzie krwi pacjentów leczonych produktem leczniczym Terbisil należy ocenić przyczynę tej nieprawidłowości i rozważyć zmianę leczenia, w tym przerwanie stosowania produktu leczniczego Terbisil.

Interakcje z innymi lekami

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że terbinafina hamuje metabolizm przebiegający z udziałem izoenzymu CYP2D6. Z tego względu pacjenci przyjmujący jednocześnie leki, które są metabolizowane głównie przez ten enzym takie, jak: trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne, leki blokujące receptory adrenergiczne β , leki selektywnie blokujące wychwyty zwrotne serotoniny, leki przeciwartymiczne grupy 1A, 1B i 1C oraz inhibitory MAO typu B, powinni być pod ścisłą kontrolą (patrz pkt. 4.5) szczególnie, jeśli leki te charakteryzują się wąskim indeksem terapeutycznym.

Ważne informacje o niektórych substancjach pomocniczych produktu leczniczego Terbisil

Produkt leczniczy Terbisil zawiera sól. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na produkt leczniczy Terbisil

Klirens terbinafiny mogą przyspieszać leki, które indukują metabolizm, natomiast hamować go mogą leki, które hamują aktywność cytochromu P450. W przypadku konieczności zastosowania takich leków równocześnie, należy odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego Terbisil.

Leki, które mogą nasilać działanie terbinafiny lub zwiększać jej stężenie w osoczu krwi

Cymetydyna zmniejszyła klirens terbinafiny o 33%.

Flukonazol powodował zwiększenie wartości C_{max} i AUC terbinafiny odpowiednio o 52% i 69% w wyniku zahamowania aktywności enzymów zarówno CYP2C9, jak i CYP3A4. Podobne zwiększenie wartości C_{max} i AUC może wystąpić po podaniu terbinafiny jednocześnie z innymi lekami hamującymi zarówno CYP2C9, jak i CYP3A4, takimi jak ketokonazol i amiodaron.

Leki, które mogą osłabiać działanie terbinafiny lub zmniejszać jej stężenie w osoczu krwi

Ryfampicyna zwiększała klirens terbinafiny o 100%.

Wpływ terbinafiny na inne produkty lecznicze

Terbinafina może nasilać działanie lub zwiększać stężenie w osoczu następujących leków

Leki metabolizowane głównie z udziałem CYP2D6

Badania *in vitro* wykazały, że terbinafina hamuje metabolizm przebiegający z udziałem CYP2D6. Wyniki tych badań mogą mieć znaczenie kliniczne w przypadku jednoczesnego stosowania leków, które są metabolizowane głównie przez ten enzym, takich jak: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki blokujące receptory adrenergiczne β , leki selektywnie blokujące wychwyt zwrotny serotoniny, leki przeciwaritmiczne grupy 1A, 1B i 1C oraz inhibitory MAO typu B, szczególnie jeśli charakteryzują się wąskim indeksem terapeutycznym (patrz punkt 4.4).

Terbinafina zmniejszała klirens dezypraminy o 82% (patrz punkt 4.4).

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

Kofeina

Terbinafina zmniejszała klirens dożylnie podawanej kofeiny o 19%.

Informacje o innych produktach leczniczych stosowanych jednocześnie z terbinafiną, niepowodujących żadnych interakcji lub powodujących nieistotne interakcje.

Wyniki uzyskane w badaniach *in vitro* oraz w badaniach na zdrowych ochotnikach świadczą, że terbinafina może bardzo nieznacznie zmniejszyć lub zwiększyć klirens substancji metabolizowanych przez układ cytochromu P450 (np. terfenadyny, triazolamu, tolbutamidu lub doustnych środków antykoncepcyjnych) z wyjątkiem leków metabolizowanych przez CYP2D6 (patrz poniżej).

Terbinafina nie wpływa na klirens antypiryny ani digoksyny.

Terbinafina nie wywierała wpływu na farmakokinetykę flukonazolu.

Ponadto, nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji pomiędzy terbinafiną a lekami przyjmowanymi jednocześnie, takimi jak kotrimoksazol (trimetoprim i sulfametoksazol), zydowudyna lub teofilina.

U pacjentek przyjmujących terbinafinę równocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zgłaszano przypadki zaburzeń miesiączkowania. Jednakże częstość występowania tych zaburzeń pozostaje w granicach częstości ich występowania u pacjentek przyjmujących jedynie doustne środki antykoncepcyjne.

Terbinafina może zmniejszać działanie lub stężenie w osoczu następujących leków

Terbinafina zwiększała klirens cyklosporyny o 15%.

Interakcje z jedzeniem i piciem

Pokarm wpływa na biodostępność terbinafiny w umiarkowanym stopniu (zwiększenie AUC o mniej niż 20%), nie wymagającym dostosowania dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

U pacjentek przyjmujących terbinafinę równocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zgłaszano przypadki zaburzeń miesiączkowania. Jednakże częstość występowania tych zaburzeń pozostaje w granicach częstości ich występowania u pacjentek przyjmujących jedynie doustne środki antykoncepcyjne.

Brak danych uzasadniających specjalne zalecenia dla kobiet w wieku rozrodczym.

Ciąża

Badania wpływu na płód przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały toksycznego działania. Ze względu na bardzo ograniczone udokumentowane doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży, produktu leczniczego Terbisil nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia lub potencjalne korzyści leczenia matki uzasadniają podjęcie potencjalnego ryzyka dla płodu.

Karmienie piersią

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

Płodność

Brak istotnych informacji dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Badania płodności przeprowadzone na szczurach nie wykazały wpływu na płodność ani zdolności rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego Terbisil na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpią zawroty głowy powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja Układów i Narządów (MedDRA)	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 ($< 1/10\ 000$)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			niedokrwistość		neutropenia, agranulocytoza, trombocytopenia, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego					reakcje rzekomoanafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy), skórny i układowy toczень rumieniowaty
Zaburzenia psy-		depresja	niepokój		

chiczne					
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zaburzenia odczuwania smaku*, utrata odczuwania smaku*, zawroty głowy	parestezje, niedoczulica		
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia			
Zaburzenia ucha i błędnika			szum w uszach		
Zaburzenia żołądka i jelit	objawy żołądkowo-jelitowe (rozdęcie brzucha, zmniejszenie apetytu, niestrawność, nudności, bóle brzucha, biegunka)				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczka, cholestaza, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, pokrzywka		reakcje nadwrażliwości na światło		zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ostra uogólniona wysypka krostowata, rumień wielopostaciowy, toksyczne wykwity skórne, złuszczające zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, pojawienie się wykwitów skórnych łuszczycopodobnych lub zaostrzenie łuszczycy, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	reakcje ze strony układu mięśniowo-szkieletowego (bóle				

	stawów, bóle mięśni)				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie			gorączka
Badania diagnostyczne			zmniejszenie masy ciała**		

* Zaburzenia odczuwania smaku, w tym utrata odczuwania smaku, zwykle ustępują w czasie kilku tygodni po zaprzestaniu leczenia. Zgłaszano pojedyncze przypadki długotrwałej utraty smaku.

** Zmniejszenie masy ciała wtórnie do utraty smaku.

Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych i danych literaturowych (częstość nieznana)

Następujące działania niepożądane uzyskano po wprowadzeniu terbinafiny do obrotu na podstawie zgłoszeń spontanicznych i danych literaturowych. Ze względu na to, że działania te zgłaszano na zasadzie dobrowolności w populacji o nieokreślonej wielkości, podanie częstości ich występowania nie zawsze jest możliwe, dlatego częstość ta jest sklasyfikowana jako nieznana. Działania niepożądane wymienione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcja anafilaktyczna, reakcja przypominająca chorobę posurowiczą.

Zaburzenia układu nerwowego

Utrata węchu, w tym trwała utrata węchu, upośledzenie węchu.

Zaburzenia oka

Niewyraźne widzenie, zmniejszenie ostrości widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niedosłuch, zaburzenia słuchu.

Zaburzenia naczyniowe

Zapalenie naczyń.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zapalenie trzustki.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rabdomioliza.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Zespół objawów grypopodobnych.

Badania diagnostyczne

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi.

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
faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 dermatologiczne; Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, kod ATC: D01BA02

Mechanizm działania

Terbinafina jest alliloaminą o szerokim spektrum działania przeciwgrzybiczego. Terbinafina działa na grzyby patogenne skóry, włosów i paznokci, w tym na dermatofity rodzaju *Trichophyton* (np. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (np. *M. canis*), *Epidermophyton floccosum* oraz drożdżaki z rodzaju *Candida* (np. *C. albicans*) i *Pityrosporum*.

Terbinafina już w małym stężeniu działa grzybobójczo na dermatofity, pleśnie oraz niektóre grzyby dimorficzne. Na drożdżaki, w zależności od gatunku, działa grzybobójczo lub grzybostatycznie.

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 poprzez hamowanie epoksydazy skwalenu w błonie komórkowej grzybów. Enzym epoksydaza skwalenu nie jest związany z układem cytochromu P450. Terbinafina nie wpływa na metabolizm hormonów oraz innych leków. W przypadku przyjmowania terbinafiny doustnie, gromadzi się ona w skórze, włosach i w paznokciach uzyskując stężenie grzybobójcze.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Grzybica paznokci

Skuteczność terbinafiny w postaci tabletek w leczeniu grzybicy paznokci ilustruje odpowiedź na leczenie pacjentów z zakażeniem paznokci rąk i stóp, uczestniczących w trzech badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, prowadzonych na terenie Stanów Zjednoczonych/Kanady (badanie SFD301, SF5 i SF1508). Wyniki pierwszego badania z zakażeniem paznokci stóp, oceniane w tygodniu 48. (12 tygodni leczenia i 36-tygodniowy okres obserwacji po jego zakończeniu) wykazały, że u 70% pacjentów doszło do wyleczenia mikologicznego, definiowanego jako jednoczesne występowanie ujemnego wyniku testu z wodorotlenkiem potasu (KOH) i ujemnego wyniku posiewu. Leczenie okazało się skuteczne u 59% pacjentów (wyleczenie mikologiczne + zajęcie paznokci w 0% lub odrośnięcie nowej, niezakażonej płytki paznokciowej o długości >5mm); u 38% pacjentów stwierdzono wyleczenie mikologiczne oraz wyleczenie kliniczne (zajęcie paznokci w 0%).

W drugim badaniu z dermatofitową grzybicą paznokci stóp, w którym hodowano również drobnoustroje niebędące dermatofitami, wykazano podobną skuteczność wobec dermatofitów. Patogenna rola drobnoustrojów innych niż dermatofity wyhodowanych w obecności dermatofitowej grzybicy paznokci nie została ustalona. Znaczenie kliniczne tej zależności jest nieznanne.

Wyniki badania z zakażeniem paznokci rąk, oceniane w tygodniu 24. (6 tygodni leczenia, po zakończeniu którego następował 18-tygodniowy okres obserwacji) wykazały wyleczenie mikologiczne u 79% pacjentów,

skuteczność leczenia u 75% pacjentów oraz wyleczenie mikologiczne wraz z wyleczeniem klinicznym u 59% pacjentów.

Średni czas do uzyskania powodzenia w leczeniu grzybicy paznokci wyniósł około 10 miesięcy w pierwszym badaniu z zakażeniem paznokci stóp oraz 4 miesiące w badaniu z zakażeniem paznokci rąk. W pierwszym badaniu z grzybicą paznokci stop, u pacjentów ocenianych co najmniej sześć miesięcy po uzyskaniu wyleczenia klinicznego oraz co najmniej po upływie jednego roku od zakończenia terapii terbinafiną, wskaźnik nawrotów klinicznych wyniósł około 15%.

Grzybica owłosionej skóry głowy

W trzech porównawczych badaniach skuteczności SF 8001, SFE 304 i SF 8002, terbinafinę w postaci doustnej (62,5 – 250 mg na dobę) podawano łącznie 117 pacjentom, u których możliwe było dokonanie oceny. Dzieci stanowiły ponad 97% tej grupy. Pojedyncze dobowe dawki leku podawano codziennie po kolacji przez 4 tygodnie (terbinafina) lub przez 8 tygodni (gryzeofulwina). Skuteczność, znajdującą wyraz w ujemnych wynikach badań mikologicznych oraz złagodzeniu objawów oceniano po 8 tygodniach oraz w badaniu kontrolnym (Tydzień 12. w badaniach SF 8001 i SFE 304, Tydzień 24. w badaniu SF 8002). Ujemne wyniki badań mikologicznych w okresie przedłużonej obserwacji uzyskano u 85%, 88% i 72% pacjentów otrzymujących terbinafinę w trzech wspomnianych badaniach – odpowiednie wartości liczbowe dla gryzeofulwiny to 73%, 89% i 69%. Rezultat „skutecznego leczenia” (ujemny wynik badań mikologicznych oraz brak objawów przedmiotowych i podmiotowych lub obecność tych objawów w stopniu łagodnym) uzyskano u 82%, 78% i 69% pacjentów leczonych terbinafiną w porównaniu z 66%, 74% i 59% pacjentów otrzymujących gryzeofulwinę; różnica była statystycznie istotna na korzyść terbinafiny w badaniu SF 8001.

Zakończono dwa badania II fazy, których celem było ustalenie czasu trwania leczenia. W badaniach tych uczestniczyło łącznie 342 pacjentów (głównie dzieci) z grzybicą owłosionej skóry głowy.

W Stanach Zjednoczonych i Kanadzie przeprowadzono 12-tygodniowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie w grupach równoległych z udziałem dzieci z grzybicą owłosionej skóry głowy wywołaną przez dermatofity z rodzaju *Trichophyton* (badanie SFO327C T201). Celem badania było ustalenie optymalnego czasu trwania (1, 2 lub 4 tygodnie) oraz bezpieczeństwa leczenia terbinafiną (tabletki), podawaną raz na dobę w dawkach dostosowanych do masy ciała pacjentów.

Drugie badanie, trwające 16 tygodni, będące randomizowanym, wielośrodkowym badaniem kontrolowanym substancją czynną i prowadzonym w grupach równoległych przeprowadzono w Europie z udziałem pacjentów z grzybicą owłosionej skóry głowy (>4 lata) wywołaną przez dermatofity z rodzaju *Microsporum*. Czas trwania leczenia terbinafiną (6, 8, 10 i 12 tygodni) był podwójnie zaślepienie, natomiast grupa otrzymująca aktywną substancję porównawczą Griseofulwin stosowała leczenie otwarte (SFO327C T202). Celem badania było wyznaczenie bezpiecznego i najbardziej odpowiedniego czasu trwania leczenia terbinafiną (tabletki) u pacjentów z grzybicą owłosionej skóry głowy wywołaną przez dermatofity z rodzaju *Microsporum*. Dawkowanie terbinafiny w obu badaniach było uzależnione od masy ciała pacjenta w następujący sposób: masa ciała <20 kg: 62,5 mg, 20-40 kg: 125 mg, >40 kg: 250 mg, dawkę podawano raz na dobę. W obu badaniach terbinafina była bardzo dobrze tolerowana. Analiza danych dotyczących skuteczności wykazała, że zarówno leczenie trwające 2 tygodnie, jak i leczenie 4-tygodniowe zapewniało dobrą skuteczność w odniesieniu do grzybicy owłosionej skóry głowy wywołanej przez dermatofity z rodzaju *Trichophyton*. W badaniu analizującym zakażenia *Microsporum* nie odnotowano istotnej różnicy we wskaźnikach całkowitego wyleczenia pomiędzy grupami o różnym czasie trwania terapii, a leczenie trwające 6 tygodni wykazało wysoki wskaźnik całkowitego wyleczenia (62%) przy dobrej tolerancji i dobrej współpracy z pacjentem. Wyniki te pokazują, że terbinafina skracала czas trwania leczenia z 6-8 tygodni do zaledwie 2-4 tygodni w przypadku grzybicy owłosionej skóry głowy wywołanej przez dermatofity z rodzaju *Trichophyton*, w porównaniu ze standardową terapią gryzeofulwiną.

W badaniach klinicznych II fazy z grzybicą owłosionej skóry głowy zdarzenia niepożądane zgłaszane wśród 588 dzieci włączonych do badania były na ogół łagodne, względnie rzadkie, a ich związek z leczeniem był często niepewny. Odnotowano 11 zgłoszeń podwyższonej aktywności SGPT oraz jeden przypadek utraty smaku. Do innych zdarzeń należały łagodne objawy ze strony układu pokarmowego lub skóry oraz wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na współwystępujące zakażenia.

Grzybicze zakażenia skóry (*Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis*) oraz drożdżakowe zakażenia skóry wywołane przez drożdżaki z rodzaju *Candida* (np. *Candida albicans*) w przypadkach, gdy terapię doustną uważa się na ogół za odpowiednią ze względu na miejsce, ciężkość i rozległość zakażenia.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terbinafiny w postaci tabletek w leczeniu grzybicy tułowia oraz grzybicy obrębniej pachwin (*Tinea corporis* i *Tinea cruris*) oceniano w trzech kontrolowanych, podwójnie zaślepionych, randomizowanych, wielośrodkowych badaniach 5OR (badanie 4-tygodniowe), 6-7OR (badanie 4-tygodniowe) oraz 11-21OR (badanie 6-tygodniowe).

W dwóch podwójnie ślepych badaniach kontrolowanych placebo (5OR, 6-7OR) oceniano skuteczność terbinafiny w dawce 125 mg podawanej dwa razy na dobę pacjentom z rozpoznaniem grzybicy tułowia/grzybicy pachwin. Do badania włączono ogółem 46 pacjentów losowo przydzielonych do leczenia terbinafiną oraz 49 pacjentów przydzielonych do grupy placebo. Grupy nie różniły się w sposób istotny w odniesieniu do parametrów demograficznych i danych z wywiadu. Skuteczność, określaną jako ujemny wynik badań mikologicznych i złagodzenie objawów klinicznych oceniano po 4 tygodniach oraz w badaniu kontrolnym. W obu badaniach u pacjentów otrzymujących placebo wykazano minimalną skuteczność, w porównaniu ze skutecznością obserwowaną po doustnym podaniu terbinafiny pod koniec leczenia i w okresie obserwacji.

W trzecim badaniu (11-21OR) będącym 6-tygodniowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym, badaniem wielośrodkowym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terbinafiny w dawce 125 mg podawanej dwa razy na dobę z gryzeofulwiną w dawce 250 mg dwa razy na dobę. W analizie bezpieczeństwa do każdej grupy włączono 126 pacjentów. Badanie to wykazało wysoki wskaźnik wyleczenia mikologicznego, złagodzenie przedmiotowych i podmiotowych objawów choroby oraz istotnie lepszą (93-94%) całkowitą skuteczność pod koniec leczenia, a także w okresie przedłużonej obserwacji u pacjentów stosujących terbinafinę w dawce 125 mg dwa razy na dobę w porównaniu z 86-87% całkowitą skutecznością produktu porównawczego.

Podsumowując, w wymienionych wyżej najważniejszych badaniach skuteczności terbinafiny w dawce 125 mg podawanej dwa razy na dobę przez 4-6 tygodni wykazywała statystycznie lepszą skuteczność w leczeniu grzybicy tułowia/grzybicy obrębniej pachwin.

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu SF 00438 trwającym 4 tygodnie, terbinafinę w dawce 125 mg podawanej dwa razy na dobę porównywano z placebo u pacjentów z kandydozą skórą. Do każdej grupy leczenia losowo przydzielono 21 pacjentów, z których ocenie poddano 19 osób w każdej z grup. Spośród tych pacjentów, pod koniec terapii wyleczenie mikologiczne stwierdzono u 29% osób z grupy leczenia aktywnego oraz u 17% pacjentów z grupy placebo, a negatywny wynik badania mikologicznego pod koniec okresu przedłużonej obserwacji odnotowano u 67% pacjentów leczonych terbinafiną. Biorąc pod uwagę powyższy wskaźnik odpowiedzi, czas trwania leczenia terbinafiną powinien wynosić minimum 2 tygodnie, a około połowa pacjentów wymaga 3-4 tygodniowej terapii, aby uzyskać wyleczenie.

W dwóch podwójnie ślepych, kontrolowanych badaniach z grzybicą stóp terbinafinę w dawce 125 mg podawanej dwa razy na dobę porównywano z placebo (39-40OR) oraz z gryzeofulwiną w dawce 250 mg dwa razy na dobę (20OR). Do obu badań włączono pacjentów z chorobą o charakterze przewlekłym i nawracającym. W badaniu 39-40OR 65% pacjentów leczonych terbinafiną zgłosiło wyleczenie mikologiczne w okresie obserwacji, natomiast w grupie placebo nie odnotowano odpowiedzi na leczenie u żadnego z pacjentów. W badaniu 20OR terbinafiny wykazywała dużą skuteczność powodując wyleczenie u 88% pacjentów w okresie obserwacji po 6 tygodniach terapii w porównaniu z 45% pacjentów stosujących gryzeofulwinę. Po 10 miesiącach obserwacji osoby te zgłaszały 94% wskaźnik wyleczenia w porównaniu z 30% skutecznością gryzeofulwiny w tej samej populacji pacjentów.

Tabela 2 Najważniejsze badania skuteczności – grzybica tułowia / grzybica obrębna pachwin, grzybica stóp, zakażenia drożdżakami z rodzaju *Candida*

Badanie	Typ	Lek	Liczba pacjentów poddanych ocenie	Wycofanie pacjentów z badania	% ujemnych wyników badań mikologicznych		Wyniki kliniczne	
					Koniec leczenia	Obs.	Koniec leczenia	Obs.
5OR	4 tyg. podw. zaślepione-placebo	Terbinafina 125 mg 2 razy na dobę	13	4	64	89	54	62
		Placebo	15	2	0	0	0	0
6-7OR	4 tyg. podw. zaślepione-placebo	Terbinafina 125 mg 2 razy na dobę	33	8	97	97	85	91
		Placebo	34	6	29	36	12	12
11-21OR	6 tyg. 125 2 razy na dobę podw. zaślepione-Gryzeofulwina	Terbinafina 125 mg 2 razy na dobę	126	13	95	100	93	94
		Gryzeofulwina 250 mg 2 razy na dobę	126	16	88	94	87	86
SF 00438	2 tyg. podw. zaślepione-placebo	Terbinafina 125 mg 2 razy na dobę	19	3	29	67	11	47
		Placebo	19	3	17	47	11	11
39-40OR	6 tyg. 125 2 razy na dobę podw. zaślepione-placebo	Terbinafina 125 mg 2 razy na dobę	23	3	68	77	59	65
		Placebo	18	6	13	0	0	0
20OR	6 tyg. 125 2 razy na dobę podw. zaślepione-Gryzeofulwina	Terbinafina 125 mg 2 razy na dobę	16	2	94	100	75	88
		Gryzeofulwina 250 mg 2 razy na dobę	12	6	27	55	27	45

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 stacjonarnych (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. Istnieją również dowody, że terbinafina odkłada się w płytce paznokciowej w ciągu pierwszych tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Metabolizm

Terbinafina jest szybko metabolizowana z udziałem co najmniej siedmiu izoenzymów CYP, a w szczególności przez: CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19.

Biotransformacja terbinafiny prowadzi do powstania metabolitów, które nie mają właściwości przeciwgrzybiczych.

Eliminacja

Metabolity są wydalane głównie z moczem. 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. 50%.

Szczególne grupy pacjentów

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W długotrwałych badaniach (do roku) na szczurach i psach, nie obserwowano znaczących objawów toksyczności po podaniu doustnym dawek do około 100 mg/kg mc./dobę.

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

W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego na myszach, nie stwierdzono żadnych zmian nowotworowych ani innych zmian, które można byłoby wiązać z doustnym podawaniem terbinafiny 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 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 terbinafiny u małp stwierdzono nieprawidłowości w załamaniu światła w siatkówce po większych dawkach (poziom dawek nietoksycznych - do 50 mg/kg mc.). Nieprawidłowości te były związane z obecnością metabolitu terbinafiny w tkance oka i ustępowały po zaprzestaniu podawania leku. Nie były one związane ze zmianami histologicznymi.

W 8-tygodniowym badaniu, w którym młodym szczurom doustnie podawano terbinafinę, wyznaczono poziom dawek nietoksycznych zbliżony do 100 mg/kg mc./dobę, a jedynym objawem niepożądanym było nieznaczne zwiększenie masy wątroby. U dojrzałych psów natomiast dawki ≥ 100 mg/kg mc./dobę (wartości AUC u samców około trzynastokrotnie, a u samic sześciokrotnie większe niż u dzieci) obserwowano objawy zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, w tym pojedyncze przypadki drgawek. Podobne objawy obserwowano w przypadku wysokiej ekspozycji układowej po dożylnym podaniu terbinafiny dorosłym szczurom i małpom.

Nie wykazano działania mutagennego i klastogennego terbinafiny 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

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 101)
Hypromeloza
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV-Aluminium.

Opakowania po 14 (1 blister) lub 28 tabletek (2 blistry), umieszczone w tekturowym pudełku.

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

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
ul. ks. J. Poniatowskiego 5
05 - 825 Grodzisk Mazowiecki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9505

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 sierpnia 2002 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lipca 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO