

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Terbigen, 250 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe lub białawe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki z napisem „TF/250” po jednej stronie i z napisem „G” po drugiej stronie.

Tabletka ma rowek dzielący.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- grzybica skóry owłosionej głowy,
- zakażenia grzybicze, takie jak: grzybica tułowia, grzybica podudzi, grzybica stóp w przypadkach, w których leczenie doustne jest uzasadnione z uwagi na umiejscowienie, nasilenie lub rozległość infekcji,
- grzybica paznokci wywołana przez dermatofity.

Uwaga: Terbinafina w postaci tabletek stosowanych doustnie nie jest skuteczna w leczeniu łupieżu pstrego. Należy brać pod uwagę oficjalne lokalne wytyczne, np. zalecenia narodowe dotyczące prawidłowego stosowania i przepisywania leków przeciwdrobnoustrojowych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli:

Raz na dobę 250 mg.

Czas trwania leczenia zależy od wskazania i od ciężkości zakażenia.

Zakażenia skóry

Ogólne wskazówki dotyczące dawkowania:

- grzybica stóp (odmiana międzypalcowa, podeszwowa/typu mokasynowego) 2-6 tygodni,
- grzybica skóry tułowia lub grzybica podudzi 2-4 tygodnie.

Objawy zakażenia mogą ustąpić całkowicie, dopiero po upływie wielu tygodni po wyleczeniu mikologicznym.

Zakażenia włosów i skóry owłosionej głowy

Ogólne wskazówki dotyczące dawkowania:

- grzybica skóry owłosionej głowy 4 tygodnie.

Grzybica skóry owłosionej głowy występuje głównie u dzieci.

Grzybica paznokci

Leczenie trwa zwykle 6 do 12 tygodni.

Grzybica paznokci rąk:

w zdecydowanej większości przypadków grzybicy paznokci rąk wystarcza 6 tygodni leczenia.

Grzybica paznokci stóp:

w zdecydowanej większości przypadków grzybicy paznokci stóp wystarcza 12 tygodni leczenia.

U niektórych pacjentów, u których występuje powolne odrastanie paznokci może być konieczne leczenie do sześciu miesięcy i dłuższe.

Całkowite ustąpienie objawów w grzybiczych zakażeniach paznokci występuje dopiero po wielu miesiącach po wyleczeniu mikologicznym i zakończeniu terapii. Zależy to od czasu, jaki jest potrzebny do odróżnienia zdrowych paznokci.

Dodatkowe informacje dotyczące populacji specjalnych

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie jest zalecane doustne stosowanie terbinafiny u pacjentów z przewlekłą lub aktywną chorobą wątroby (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Doustne stosowanie terbinafiny nie zostało odpowiednio przebadane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dlatego nie jest ona zalecana w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Brak danych wskazujących na to, aby u pacjentów w podeszłym wieku konieczne było inne dawkowanie lub żeby występowały u nich inne działania niepożądane niż u młodszych pacjentów. Rozważając doustne zastosowanie terbinafiny u pacjentów w tej grupie wiekowej należy wziąć pod uwagę możliwość występowania istniejącej wcześniej niewydolności wątroby lub zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci

U dzieci w wieku powyżej 2 lat stwierdzono dobrą tolerancję terbinafiny podawanej doustnie.

Masa ciała 15-20 kg: 62,5 mg na dobę (Należy zastosować inną, odpowiednią postać leku o mniejszej dawce)

Masa ciała 20-40 kg: 125 mg (pół tabletki 250 mg) na dobę

Masa ciała > 40 kg: 250 mg (1 tabletki 250 mg) na dobę

Brak danych na temat leczenia dzieci młodszych niż w wieku 2 lat.

4.3. Przeciwwskazania

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

Ciężkie zaburzenia czynności nerek.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność wątroby

Nie jest zalecane doustne stosowanie terbinafiny u pacjentów z przewlekłą lub aktywną chorobą wątroby.

Badania farmakokinetyczne z zastosowaniem pojedynczej dawki u pacjentów z występującą chorobą wątroby wykazały, że klirens terbinafiny może zmniejszyć się o około 50%.

Przed doustnym zastosowaniem terbinafiny należy ocenić czynność wątroby. U pacjentów z lub bez istniejącej wcześniej choroby wątroby może wystąpić hepatotoksyczność, dlatego zalecane jest okresowe (po 4 -6 tygodniach leczenia) badanie monitorujące czynność wątroby. Należy natychmiast przerwać stosowanie terbinafiny w przypadku wzrostu aktywności enzymów wątrobowych. U pacjentów leczonych doustnie terbinafiną obserwowano bardzo rzadkie przypadki ciężkiej niewydolności wątroby (niektóre zakończone zgonem lub wymagające przeszczepu wątroby). W większości przypadków wystąpienia niewydolności wątroby, stwierdzano u pacjentów, leżące u podłoża tych zaburzeń, poważne zaburzenia układowe i związek przyczynowy z doustnie stosowaną terbinafiną był niepewny (patrz punkt 4.8).

Należy ostrzec pacjentów stosujących terbinafinę doustnie o konieczności natychmiastowego zgłaszania jakichkolwiek objawów niewyjaśnionych, przedłużających się nudności, zmniejszenia apetytu, wymiotów, bólu w nadbrzuszu prawym lub żółtaczki, pojawienia się ciemnego zabarwienia moczu lub jasnego stolca. U tych pacjentów należy przerwać stosowanie doustnego leku i wykonać badania czynnościowe wątroby (patrz punkt 4.8).

Czynność nerek

Nie przeprowadzono odpowiednich badań doustnego stosowania terbinafiny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 300 µmol/l), dlatego w tej grupie pacjentów stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 5.2).

Ze względu na bardzo rzadko obserwowane przypadki wystąpienia toczenia rumieniowatego należy ostrożnie stosować terbinafinę doustnie u pacjentów z łuszczycą toczniem rumieniowatym w wywiadzie.

Objawy skórne

U pacjentów stosujących terbinafinę doustnie obserwowano bardzo rzadko ciężkie reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona, toksyczną martwicę naskórka). Należy przerwać leczenie terbinafiną stosowaną doustnie jeżeli wystąpi nasilająca się wysypka skórna.

W razie wystąpienia następujących objawów: gorączki, bólowego gardła, świądu, rozsianej choroby skóry lub zmian skórnych z zajęciem błon śluzowych, pacjent powinien natychmiast przerwać leczenie i skonsultować się z lekarzem (patrz punkt 4.8).

Objawy hematologiczne

U pacjentów stosujących terbinafinę doustnie obserwowano bardzo rzadkie przypadki zaburzeń hematologicznych (neutropenię, agranulocytozę, małopłytkowość i pancytopenię). Należy ocenić etiologię wszelkich zaburzeń hematologicznych występujących u pacjentów leczonych terbinafiną doustnie i rozważyć ewentualną zmianę dawkowania lub nawet zaprzestanie leczenia terbinafiną stosowaną doustnie.

Dzieci

Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące leczenia dzieci młodszych niż w wieku 2 lat.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na terbinafinę

Eliminacja terbinafiny z osocza może ulec przyspieszeniu przez leki, które indukują metabolizm lub zwolniony przez leki, które hamują cytochrom P450. W przypadku, gdy jednoczesne podawanie tych leków jest konieczne, może być konieczne odpowiednie dostosowanie dawkowania terbinafiny.

Następujące produkty lecznicze mogą powodować nasilenie działania lub zwiększenie stężenia terbinafiny w osoczu:

- Cymetydyna obniża eliminację terbinafiny z osocza o 33%.

- Flukonazol zwiększa C_{max} i AUC terbinafiny odpowiednio o 52% i 69%, w związku z zahamowaniem enzymów CYP2C9 i CYP3A4. Podobne zwiększenie ekspozycji może wystąpić, gdy stosowane są jednocześnie z terbinafiną inne leki hamujące zarówno CYP2C9 jak i CYP3A4, takie jak ketokonazol i amiodaron.

Następujące produkty lecznicze mogą powodować zmniejszenie działania lub obniżenie stężenia terbinafiny w osoczu:

- Rifampicyna zwiększa eliminację terbinafiny z osocza o 100%.

Wpływ terbinafiny na inne produkty lecznicze

Badania przeprowadzone *in vitro* oraz na zdrowych ochotnikach sugerują, że terbinafina wykazuje niewielki potencjał hamowania lub zwiększenie wydalania większości leków, które są metabolizowane przez układ cytochromu P450 (np. terfenadyny, triazolamu, tolbutamidu lub doustnych środków antykoncepcyjnych), z wyjątkiem tych, które metabolizowane przez CYP2D6 (patrz poniżej).

Terbinafina nie wykazuje wpływu na eliminację z osocza antypiryny i digoksyny.

Podczas jednoczesnego stosowania terbinafiny i doustnych środków antykoncepcyjnych opisywano przypadki zaburzeń miesiączkowania i samoistnych krwotoków, jednakże częstość występowania tych działań niepożądanych pozostaje w korelacji z częstością ich występowania w trakcie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych w monoterapii.

Terbinafina może powodować zwiększenie stężenia w osoczu następujących produktów leczniczych:

- Kofeina: terbinafina zmniejsza o 19% eliminację z osocza kofeiny podawanej doustnie.

- Związki głównie metabolizowane przez CYP2D6: Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że terbinafina powoduje hamowanie metabolizmu, w którego udziale pośredniczy CYP2D6. Może mieć to znaczenie kliniczne dla związków metabolizowanych głównie przez CYP2D6, np. niektórych leków z następujących grup: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), beta-adrenolityki, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), leki przeciwarytmiczne (w tym klasy 1A, 1B i 1C) i inhibitory monoaminooksydazy (MAO-Is) typu B, zwłaszcza jeśli też mają wąskie okno terapeutyczne (patrz punkt 4.4).

- Terbinafina zmniejsza eliminację dezypraminy o 82%.

Terbinafina może powodować zmniejszenie stężenia w osoczu następujących produktów leczniczych:

- Terbinafina zwiększa eliminację cyklosporyny z osocza o 15%.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazują brak działań niepożądanych związanych z toksycznym wpływem na płód oraz płodność (patrz punkt 5.3). Ponieważ doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania u kobiet w ciąży jest bardzo ograniczone, dlatego nie należy stosować terbinafiny doustnie w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki wymaga doustnego stosowania terbinafiny oraz potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Terbinafina przenika do mleka matki i dlatego nie należy stosować jej w okresie karmienia piersią.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazują brak działań niepożądanych związanych z toksycznym wpływem na płód oraz płodność.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem stosowania terbinafiny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpią zawroty głowy jako działania niepożądane nie powinni prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać maszyn..

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane występują u około 10% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych. Objawy niepożądane mają zazwyczaj charakter przejściowy. Najczęściej zdarzają się objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (5%).

Następujące działania niepożądane były obserwowane w badaniach klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania, najczęściej występujących, według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10000$), nie znana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: Neutropenia, trombocytopenia (częstość występowania $< 0,02\%$).

Bardzo rzadko: Agranulocytoza, pancytopenia.

Nie znana: Niedokrwistość

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Reakcje anafilaktyczne, choroba posurowicza.

Bardzo rzadko: Reakcje anafilaktoidalne, obrzęk naczynioruchowy wystąpienie lub zaostrzenie objawów toczenia skórniego lub toczenia rumieniowatego układowego.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: Zmniejszenie apetytu.

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: Niepokój, depresja. Niepokój i objawy depresyjne są wtórne do zaburzeń smaku.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Bóle głowy, złe samopoczucie i zmęczenie

Niezbyt często: Zmniejszenie odczuwania smaku, utrata smaku. Zmniejszenie odczuwania smaku, w tym utrata smaku ustępują zwykle po kilku tygodniach od zaprzestania leczenia. Obserwowano pojedyncze przypadki przedłużającego się zmniejszenia odczuwania smaku.

Rzadko: Zawroty głowy, parestezje, niedoczulica.

Nie znana: Utrata węchu

Zaburzenia ucha i błędnika

Nie znana: Niedosłuch, zaburzenia słuchu, szum w uszach.

Zaburzenia naczyniowe

Nie znana: Zapalenie naczyń.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Uczucie wzdęcia brzucha, niestrawność, dyspepsja, nudności, łagodne bóle brzucha lub biegunka.

Nie znana: Zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: Niewydolność wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenia czynności wątroby, szczególnie w postaci cholestazy w rzadkich przypadkach niewydolności wątroby (patrz punkt 4.4).

Nie znana: Zapalenie wątroby, żółtaczka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Wysypka, pokrzywka.

Rzadko: Ciężkie reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka lub reakcje anafilaktyczne). Nadwrażliwość na światło. W przypadku pojawienia się narastającej wysypki leczenie należy zakończyć.

Bardzo rzadko: Rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)). Wykwity łuszczycopodobne lub zaostrzenie łuszczycy. Łysienie.

Nie znana: Fotodermatoza, reakcje nadwrażliwości na światło i zmiany polimorficzne pod wpływem światła.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: Bóle stawów, bóle mięśni. Mogą one występować w ramach reakcji nadwrażliwości, w związku z reakcjami alergicznymi skóry.

Nie znana: Rabdomioliza.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: Nieregularne miesiączki i krwawienia międzymiesiączkowe.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo rzadko: Męczliwość

Nie znana: Objawy grypopodobne, gorączka.

Badania diagnostyczne

Nie znana: Wzrost stężenia fosfokinazy kreatyniny we krwi. Zmniejszenie masy ciała, wtórne do zmniejszenia czucia smaku.

4.9. Przedawkowanie

Objawy:

Opisano wiele przypadków przedawkowania. Przyjęcie terbinafiny w dawce do 5 g powoduje bóle głowy, nudności, bóle brzucha w prawym nadbrzuszu i zawroty głowy. Uzyskano całkowite ustąpienie objawów.

Leczenie:

Aby zapobiec absorpcji leku należy spowodować wymioty lub zastosować płukanie żołądka, a następnie podać węgiel aktywowany (adsorbent) i siarczan sodu (środek przeczyszczający). W razie potrzeby zastosować objawowe leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania wewnętrznego
Kod ATC: D01 BA 02

Terbinafina jest alliloaminą o szerokim spektrum działania przeciwgrzybiczego. W małych stężeniach terbinafina działa przeciwgrzybiczo na dermatofity i niektóre grzyby dimorficzne. Na drożdżaki wywiera działanie grzybobójcze lub grzybostatyczne, w zależności od gatunku.

Terbinafina wybiórczo zaburza wczesny etap biosyntezy sterolu u grzybów. Jest to przyczyną niedoboru ergosterolu i wewnątrzkomórkowego odkładania się skwalenu, co powoduje obumieranie komórki grzyba. Mechanizm działania terbinafiny polega na hamowaniu epoksydazy skwalenowej w błonie komórkowej grzybów.

Enzym epoksydaza skwalenowa nie jest powiązany z układem cytochromu P450. Terbinafina nie wpływa na metabolizm hormonów i innych leków.

Po podaniu doustnym lek gromadzi się w skórze, włosach i paznokciach, osiągając stężenia wystarczające, aby zapewnić aktywność grzybobójczą.

Częstość występowania oporności na lek różni się u określonych gatunków w zależności od czasu i umiejscowienia. Z tego powodu konieczne są lokalne dane, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. Informacja przedstawiona poniżej jest jedynie próbą wskazania prawdopodobieństwa, czy dany drobnoustroj może być wrażliwy na terbinafinę.

DROBNOUSTROJE	MIC ₉₀ (µg/ml)	DROBNOUSTROJE	MIC ₉₀ (µg/ml)
WRAŻLIWE			
Grzyby			
<i>A. flavus</i>	0,000125-2,7	<i>A. glaucus</i>	0,4
<i>A. janus</i>	0,8	<i>A. niger</i>	0,5-8,7
<i>A. terreus</i>	0,03-0,8	<i>A. ustus</i>	0,5
<i>A. versicolor</i>	1	<i>Acremonium spp.</i>	0,031-8,0
<i>Alternaria spp.</i>	0,13	<i>Aspergillus fumigatus</i>	0,00005-1,6
<i>Aspergillus spp.</i>	0,03	<i>Bipolaris spp.</i>	0,13
<i>Chrysosporium spp.</i>	0,03-0,13	<i>Cladosporium spp.</i>	0,03-3,4
<i>Curvularia spp.</i>	0,06-0,13	<i>Epidermophyton floccosum</i>	0,000001-0,03
<i>Exophiala spp.</i>	0,03-0,13	<i>Exserohilum spp.</i>	0,3
<i>Fusarium spp.</i>	0,0005->128	<i>Geotrichum spp.</i>	1,0
<i>Microsporum canis</i>	0,000006-0,03	<i>Microsporum gypseum</i>	0,015-0,016
<i>Paecilomyces spp.</i>	0,01-64	<i>Penicillium spp.</i>	0,03-0,06
<i>Phialophora spp.</i>	0,06	<i>Pseudallescheria boydii</i>	0,5
<i>Rhizopus spp.</i>	0,0005->100,0	<i>Scedosporium spp.</i>	< 0,032-16,0
<i>Sporothrix spp.</i>	0,03-0,13	<i>Syncephalastrum spp.</i>	0,13
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	< 0,001-0,016	<i>Trichophyton rubrum</i>	< 0,0001-0,25
<i>Trichophyton tonsurans</i>	0,001-2,0	<i>Wangiella spp.</i>	0,03
Drożdżaki			
<i>C. guilliermondii</i>	0,25-2,0	<i>C. lusitaniae</i>	0,13-1,0
<i>C. parapsilosis</i>	0,03->16,0	<i>C. tropicalis</i>	0,06-16,0
<i>Candida albicans</i>	0,13->16,0	<i>Candida glabrata</i>	2,0-16,0
<i>Cryptococcus neoformans</i>	0,06->16,0	<i>Trichosporon beigelli</i>	0,13-1,0
NIEWRAŻLIWE			
Grzyby			
<i>Aspergillus fumigatus</i>	> 16,0	<i>Mucor spp.</i>	16,0->128,0
<i>Scedosporium apiospermum</i>	> 32,0	<i>Scedosporium prolificans</i>	16-32,0
Drożdżaki			
<i>C. kefyr</i>	> 16,0		

Nie ma danych na temat rozwoju oporności patogennych grzybów u ludzi podczas stosowania terbinafiny. Na podstawie przeprowadzonych *in vitro* badań wielu substratów, stwierdzono że mechanizmy eliminacji często dotyczące azoli, występują u niektórych gatunków drożdżaków i mogą być podstawą rozwoju oporności na terbinafinę. Z uwagi na coraz częstsze stosowanie terbinafiny, w

praktyce klinicznej w przyszłości można oczekiwać występowania nabytej oporności na lek. Stwierdza się pewien stopień oporności krzyżowej między azolami a terbinafiną.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Maksymalne stężenie w osoczu krwi wynosi 0,97 µg/ml i występuje w ciągu 2 godzin po doustnym podaniu 250 mg terbinafiny. Jednoczesne spożycie pokarmu zwiększa dostępność biologiczną terbinafiny, nie powoduje jednak konieczności modyfikacji dawki. Terbinafina silnie wiąże się z białkami osocza (99%).

Terbinafina szybko przenika do skóry właściwej i gromadzi się w lipofilnej warstwie rogowej naskórka. Terbinafina przenika również do łożu, występuje więc w dużych stężeniach w mieszkach włosowych oraz w tych częściach skóry, w których jest dużo włosów i łożu. Wykazano również, że terbinafina już w pierwszych tygodniach leczenia przenika do paznokci. *In vitro* wykazano, że terbinafina jest metabolizowana przez co najmniej 7 izoenzymów układu CYP, wśród których największe znaczenie mają izoenzymy CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 i CYP2C19. *In vivo* terbinafina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana do metabolitów nie wykazujących działania przeciwgrzybiczego. Terbinafina i jej metabolity są wydalone głównie z moczem. Okres półtrwania wynosi 17 godzin. Brak dowodów świadczących o kumulacji terbinafiny.

Właściwości farmakokinetyczne terbinafiny w stanie stacjonarnym wydają się nie zależeć od wieku pacjentów. Jednakże, u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, szybkość eliminacji terbinafiny może być zmniejszona, co może prowadzić do zwiększenia stężenia leku w osoczu krwi.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Długotrwałe badania (trwające do 1 roku) na szczurach i psach, podczas których stosowano dawki doustne do 100 mg/kg mc. na dobę, nie wykazały wyraźnego działania toksycznego u żadnego z gatunków zwierząt. Stosując duże doustne dawki, wątrobę i nerki uznano za potencjalne narządy docelowe.

Dwuletnie badanie rakotwórczości przeprowadzone na myszach, nie wykazało obecności nowotworów ani innych nieprawidłowości, po zastosowaniu dawek doustnych do 130 mg/kg mc. (u samców) i 156 mg/kg mc. (u samic) na dobę.

Dwuletnie badanie rakotwórczości przeprowadzone na szczurach, wykazało zwiększoną częstość występowania guzów wątroby u samców po zastosowaniu największej dawki doustnej 69 mg/kg mc. Zmiany, związane z proliferacją peroksysomalną są specyficzne dla gatunku, z tego względu nie obserwowano ich w badaniach rakotwórczości u myszy, psów ani małp.

Badania na małpach, w których zastosowano duże dawki terbinafiny, wykazały zaburzenia refrakcji w oku po zastosowaniu największej dawki (poziom dawek nietoksycznych 50 mg/kg mc.). Zaburzenia te związane były z obecnością metabolitu terbinafiny w tkance oka i ustępowały po odstawieniu leku. Nie były związane ze zmianami histologicznymi.

Standardowe badania genotoksyczności *in vitro* i *in vivo* nie wykazały właściwości mutagennych ani klastogennych.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzano niepożądanego wpływu na płodność ani na inne parametry związane z układem rozrodczym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Kroskarmeloza sodowa
Powidon
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Talk (E553b)
Magnezu stearynian (E470b)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Termin ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium, umieszczone w tekturowym pudełku, zawierające 6, 7, 8, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90 oraz 98 tabletek oraz 100, 250 z 500 tabletek (EAV).
Butelki HDPE zawierające 6, 7, 8, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250 oraz 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących stosowania i przygotowywania.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11710

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

05.07.2005 / 19.10.2012

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