

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Myconafine, 250 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe, okrągłe, płaskie tabletki, o średnicy 11 mm, z rowkiem dzielącym po obu stronach, z oznaczeniem „T” powyżej rowka i liczbą „1” poniżej rowka na jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zakażeń grzybiczych skóry wrażliwych na terbinafinę, takich jak: grzybica tułowia, grzybica pachwin, grzybica stóp (wywołanych przez dermatofity; patrz punkt 5.1), gdy leczenie to jest uzasadnione ze względu na umiejscowienie lub rozległość zakażenia.

Leczenie grzybiczych zakażeń paznokci (wrażliwych na terbinafinę) wywołanych 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***

250 mg raz na dobę.

##### Zakażenia skóry

Zalecany okres leczenia grzybicy stóp, grzybicy tułowia i grzybicy pachwin wynosi od 2 do 4 tygodni. W przypadku grzybicy stóp (międzypralcowej, typu podeszwowo/mokasynowego): zalecany okres leczenia może wynosić do 6 tygodni.

Całkowite ustąpienie objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia może nie nastąpić do kilku tygodni od wyleczenia grzybicy.

##### Grzybica paznokci

U większości pacjentów całkowite wyleczenie uzyskuje się po 6-12 tygodniach leczenia.

##### *Grzybica paznokci rąk:*

W większości przypadków w leczeniu zakażeń paznokci wystarcza 6-tygodniowy okres leczenia.

##### *Grzybica paznokci stóp:*

W większości przypadków zakażeń paznokci stóp wystarcza 12-tygodniowy okres leczenia, jakkolwiek u niektórych pacjentów może być konieczny 6-miesięczny okres leczenia. U pacjentów z wolnym tempem wzrostu paznokci podczas pierwszych tygodni leczenia może być konieczny dłuższy okres leczenia. Całkowite ustąpienie objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia może nie nastąpić do kilku tygodni od wyleczenia grzybicy, a dopiero po kilku miesiącach po zakończeniu leczenia. Odpowiada to czasowi potrzebnemu do odrośnięcia zdrowej płytki paznokciowej.

#### ***Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)***

Nie zaleca się stosowania doustnie terbinafiny u dzieci i młodzieży, ze względu na ograniczone dane dotyczące stosowania terbinafiny w tej grupie wiekowej.

#### ***Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku***

Brak danych wskazujących na to, aby pacjenci w podeszłym wieku wymagali innego dawkowania lub doświadczenie wskazuje na inne działania niepożądane niż u pacjentów młodszych. W przypadku przepisywania terbinafiny w postaci tabletek pacjentom w tej grupie wiekowej, należy wziąć pod uwagę występujące wcześniej zaburzenia czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4).

#### ***Zaburzenia czynności wątroby***

Terbinafina w tabletkach nie jest zalecana u pacjentów z przewlekłą lub czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.4).

#### ***Zaburzenia czynności nerek***

Stosowanie terbinafiny w tabletkach nie zostało odpowiednio przebadane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2).

#### **Sposób podawania**

Podanie doustne.

Czas leczenia zależy od wskazania i ciężkości zakażenia.

### **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 zaleca się stosowania produktu leczniczego Myconafine w postaci tabletek u pacjentów z przewlekłą lub czynną chorobą wątroby. Przed przepisaniem produktu leczniczego Myconafine w postaci tabletek, należy przeprowadzić badania czynności wątroby. Działanie toksyczne na wątrobę może wystąpić u pacjentów z istniejącą uprzednio chorobą wątroby, jak również u pacjentów, u których ona nie występowała, dlatego też zalecane jest okresowe (po 4-6 tygodniach po zakończeniu leczenia) monitorowanie badań czynności wątroby. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, należy niezwłocznie przerwać stosowanie produktu leczniczego Myconafine. U pacjentów leczonych terbinafiną, bardzo rzadko zgłaszano ciężką niewydolność wątroby (niekiedy zakończoną zgonem lub wymagającą przeszczepu wątroby). W większości przypadków przyczyną niewydolności wątroby były inne ciężkie zaburzenia ogólnoustrojowe, a związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem terbinafiny, w postaci tabletek nie został ustalony (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

Pacjentów, którym przepisano produkt leczniczy Myconafine w tabletkach należy ostrzec, aby niezwłocznie zgłaszali, jeśli wystąpią następujące objawy przedmiotowe i podmiotowe: utrzymujące się nudności niewyjaśnionego pochodzenia, zmniejszenie apetytu, zmęczenie, wymioty, bóle w górnej

części brzucha lub żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu lub jasne zabarwienie stolca. Pacjenci z takimi objawami powinni przerwać doustne stosowanie produktu Myconafine, a czynność wątroby pacjenta powinna być niezwłocznie skontrolowana (patrz punkt 4.8).

Badania farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki wykazały, że u pacjentów z wcześniej występującymi chorobami wątroby, klirens terbinafiny może być zmniejszony o 50% (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania terbinafiny u pacjentów z przewlekłymi lub czynnymi chorobami wątroby, ponieważ nie przeprowadzono prospektywnych badań klinicznych.

#### Wpływ na zaburzenia skóry

U pacjentów stosujących terbinafinę w postaci tabletek, bardzo rzadko zgłaszano ciężkie reakcje skórne (w tym zespół Stevensa-Johnsona, martwicę toksyczno-rozplywną naskórka). W przypadku wystąpienia postępującej wysypki skórnej, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Myconafine w postaci tabletek.

#### Wpływ na układ krwiotwórczy

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

Pacjenci stosujący terbinafinę, u których wystąpi wysoka temperatura lub ból gardła należy przebadać pod kątem zaburzeń krwi.

#### Czynność nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 300  $\mu\text{mol/l}$ ), z uwagi na brak wystarczających danych dotyczących stosowania terbinafiny w postaci tabletek nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.3 i 5.2).

Terbinafinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z uprzednio istniejącą łuszczycą lub toczniem rumieniowatym, ponieważ odnotowano bardzo rzadkie przypadki tocznia rumieniowatego.

#### Inne

Terbinafina jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP2D6, co należy wziąć pod uwagę w przypadku jednoczesnego stosowania terbinafiny z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez ten izoenzym (patrz punkt 4.5). Konieczne może być dostosowanie dawki tych produktów leczniczych.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Wpływ innych produktów leczniczych na terbinafinę

Klirens osoczowy terbinafiny może być zwiększany przez leki, które pobudzają metabolizm (jak ryfampicyna) i zmniejszany przez leki, które hamują cytochrom P450 (jak cymetydyna). Jeżeli zachodzi konieczność jednoczesnego stosowania terbinafiny z tymi lekami, konieczne może być dostosowanie dawki terbinafiny.

#### *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<sub>max</sub> i AUC terbinafiny odpowiednio o 52% i 69%, w wyniku zahamowania aktywności enzymów zarówno CYP2C9, jak i CYP3A4. Podobne zwiększenie wartości C<sub>max</sub> i AUC może wystąpić po podaniu terbinafiny jednocześnie z innymi lekami hamującymi zarówno CYP2C9, jak i CYP3A4, takimi jak: ketokonazol i amiodaron.

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

Ryfampicyna zwiększała klirens terbinafiny o 100%.

#### Wpływ terbinafiny na inne produkty lecznicze

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

Terbinafina nie wpływa na klirens antypiryny ani digoksyny.

U pacjentek przyjmujących terbinafinę jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zgłaszano przypadki zaburzeń miesiączkowania, takie jak: krwawienia międzymiesiączkowe i nieregularne cykle miesiączkowe, jednakże częstość występowania tych zaburzeń pozostaje w granicach częstości ich występowania u pacjentek przyjmujących jedynie doustne środki antykoncepcyjne.

*Terbinafina może nasilać działanie lub zwiększać stężenie w osoczu następujących produktów leczniczych:*

#### *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 (patrz punkt 5.2). Wyniki tych badań mogą mieć znaczenie kliniczne w przypadku jednoczesnego stosowania leków, które są metabolizowane głównie przez ten enzym, takich jak: niektóre leki z następujących klas leków: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki blokujące receptory adrenergiczne, leki selektywnie blokujące wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI), leki przeciwartrytmiczne (w tym grupy 1A, 1B i 1C) oraz inhibitory monoaminooksydazy (MAO) typu B, szczególnie jeśli charakteryzują się wąskim indeksem terapeutycznym (patrz punkt 4.4).

#### *Dezypramina*

Terbinafina zmniejszała klirens dezypraminy o 82%.

Terbinafina może zmniejszać działanie lub stężenie w osoczu następujących produktów leczniczych:

#### *Cyklosporyna*

Terbinafina zwiększała klirens cyklosporyny o 15%.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Istnieją ograniczone doświadczenia dotyczące stosowania terbinafiny u kobiet w okresie ciąży. Produktu leczniczego Myconafine nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że jest to zdecydowanie konieczne.

### Karmienie piersią

Terbinafina przenika do mleka kobiecego, dlatego matki karmiące piersią nie powinny stosować produktu leczniczego Myconafine podczas karmienia piersią.

### Wpływ na płodność

Badania toksycznego działania na płód i badania płodności przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działań niepożądanych (patrz punkt 5.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem terbinafiny w postaci tabletek na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpią zawroty głowy powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane obserwowano w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane (tabela 1) zostały uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości ich występowania, zgodnie z następującą konwencją: 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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1**

##### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Bardzo rzadko: Zaburzenia hematologiczne, takie jak: neutropenia, agranulocytoza i trombocytopenia, pancytopenia.  
Częstość nieznana: Niedokrwistość.

##### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Bardzo rzadko: Reakcje rzekomoanafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, toczeń rumieniowaty skóry i toczeń rumieniowaty układowy.  
Częstość nieznana: Reakcje anafilaktyczne, reakcja podobna do choroby posurowiczej.

##### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Bardzo często: Zmniejszenie apetytu.

##### **Zaburzenia psychiczne**

Bardzo rzadko: Depresja, lęk\*.

##### **Zaburzenia układu nerwowego**

Często: Ból głowy.  
Niezbyt często: Utrata smaku (ageuzja)\*\* , zmniejszone odczuwanie bodźców smakowych (hipogeuzja)\*\* , zaburzenie smaku\*\* .  
Rzadko: Parestezja, hipoestezja, zawroty głowy.  
Częstość nieznana: Utrata węchu (anosmia).

##### **Zaburzenia ucha i błędnika**

Częstość nieznana: Niedosłuch, zaburzenia słuchu, szum w uszach.

##### **Zaburzenia naczyniowe**

Częstość nieznana: Zapalenie naczyń.

##### **Zaburzenia żołądka i jelit:**

Bardzo Często: Niestrawność, uczucie pełności, nudności, bóle brzucha, biegunka.  
Częstość nieznana: Zapalenie trzustki.

##### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:**

Rzadko: Niewydolność wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zapalenie wątroby, żółtaczka, cholestaza.

##### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

Bardzo często:	Alergiczne reakcje skórne (wysypka, pokrzywka).
Rzadko:	Ciężkie reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, nadwrażliwość na światło słoneczne i obrzęk naczyńioruchowy). Jeśli wysypka się nasila, leczenie produktem leczniczym Myconafine należy przerwać.
Bardzo rzadko:	Rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa. Pojawienie się wykwitów skórnych łuszczycopodobnych lub zaostrzenie łuszczycy, łysienie.
Częstość nieznana:	Uczulenie na światło, fotodermatoza, reakcje nadwrażliwości na światło i wielopostaciowe osutki skórne.
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:</b>	
Bardzo często:	Bóle mięśni i bóle stawów. Objawy te mogą świadczyć o reakcjach nadwrażliwości związanych z reakcjami alergicznymi skóry.
Częstość nieznana:	Rabdomioliza.
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</b>	
Rzadko:	Złe samopoczucie, zmęczenie.
Częstość nieznana:	Choroba grypopodobna, gorączka.
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Częstość nieznana:	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, zmniejszenie masy ciała***.

\* Niepokój i objawy depresyjne wtórne do zaburzenia smaku.

\*\* Zaburzenia smaku (zaburzenie smaku, zmniejszone odczuwanie bodźców smakowych) w tym brak smaku (aguezia), które obserwowano u około 0,6% pacjentów leczonych terbinafiną. Zaburzenie zwykle ustępuje po odstawieniu leku. Zgłaszano pojedyncze przypadki trwałych zaburzeń smaku.

\*\*\* Zmniejszenie masy ciała wtórne do zmniejszenia odczuwania bodźców smakowych.

#### **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, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Opisano kilka przypadków przedawkowania (do 5 g). Objawy przedawkowania obejmują: bóle głowy, nudności, bóle w nadbrzuszu i zawroty głowy.

Zalecane leczenie polega na eliminacji terbinafiny, przede wszystkim przez zastosowanie węgla aktywowanego oraz jeśli konieczne, na objawowym leczeniu podtrzymującym.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki dermatologiczne; leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego.  
Kod ATC: D01B A02

Terbinafina jest allyloaminą o szerokim zakresie działania przeciwgrzybiczego. W małych stężeniach terbinafina działa grzybobójczo na dermatofity, pleśnie oraz niektóre grzyby dimorficzne. Na drożdżaki działa grzybobójczo lub grzybostatycznie, w zależności od gatunku.

Terbinafina zakłóca wybiórczo wczesną fazę biosyntezy steroli grzybów. Prowadzi to do niedoboru ergosterolu i do wewnątrzkomórkowej kumulacji skwalenu, co powoduje śmierć komórek grzybów. Zarówno niedobór ergosterolu i kumulacja skwalenu są czynnikami powodującymi śmierć komórek grzyba. Działanie terbinafiny polega na hamowaniu epoksydazy skwalenu w błonie komórkowej grzybów. W przypadku stosowania leku doustnie, gromadzi się on w skórze, włosach i paznokciach, osiągając stężenie grzybobójcze. Oznacalne stężenie leku utrzymuje się nadal po 15–20 dniach po przerwaniu leczenia.

Terbinafina jest stosowana w leczeniu zakażeń grzybiczych skóry i paznokci, wywołanych przez grzyby z rodzaju *Trichophyton* (np. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* i *Epidermophyton floccosum*.

Poniższa tabela pokazuje zakres najmniejszych stężeń hamujących (MIC) wzrost dermatofitów.

<u>Drobnoustrój</u>	<u>MIC zakres (µg/ml)</u>
<i>Trichophyton rubrum</i>	0,001 – 0,15
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0,0001 – 0,05
<i>Trichophyton verrucosum</i>	0,001 – 0,006
<i>Trichophyton violaceum</i>	0,001 – 0,1
<i>Microsporum canis</i>	0,0001 – 0,1
<i>Epidermophyton floccosum</i>	0,001 – 0,05

Terbinafina słabo działa na większość drożdżaków z rodzaju *Candida*.

Terbinafina w postaci tabletek, w przeciwieństwie do preparatów terbinafiny stosowanych miejscowo, nie działa na *Pityriasis (Tinea) versicolor*.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnie pojedynczej dawki 250 mg terbinafiny, maksymalne stężenie w osoczu występuje po upływie 2 godzin i wynosi 0,97 µg/ml. Okres półtrwania w fazie wchłaniania wynosi 0,8 godziny, a w fazie dystrybucji wynosi 4,6 godziny.

### Dystrybucja

Terbinafina wiąże się silnie z białkami osocza (99%).

Terbinafina szybko przenika przez skórę i kumuluje się w lipofilnej warstwie rogowej naskórka.

Terbinafina wydziela się również z łojem, osiągając w ten sposób duże stężenie w mieszkach włosowych, włosach i skórze, w miejscach gdzie wydziela się najwięcej łoju. Wykazano również, że terbinafina odkłada się w płytce paznokciowej w ciągu pierwszych tygodni po rozpoczęciu leczenia.

### Metabolizm

Terbinafina jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowana z udziałem izoenzymów CYP, w szczególności przez CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 i CYP2C19.

Biotransformacja prowadzi do powstania metabolitów, które nie wykazują działania przeciwgrzybiczego i są wydalane głównie z moczem.

### Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 17 godzin. Nie ma dowodów, wskazujących na kumulowanie się terbinafiny w osoczu.

Nie zaobserwowano zależnych od wieku pacjentów, zmian właściwości farmakokinetycznych.

Szybkość eliminacji terbinafiny może być jednak zmniejszona u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, co prowadzi do zwiększenia stężenia terbinafiny we krwi.

Badania farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego upośledzeniem czynności wątroby, wykazały że klirens terbinafiny u tych pacjentów może być zmniejszony o około 50%.

Pokarm w umiarkowanym stopniu wpływa na biodostępność terbinafiny, nie wymaga to jednak dostosowania dawki leku.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W przypadku myszy i szczurów wartość LD<sub>50</sub> terbinafiny wynosi powyżej 4 g/kg mc.

W długotrwałych badaniach (do 1 roku) na szczurach i psach nie stwierdzono znaczących objawów toksyczności po podaniu doustnym dawek do około 100 mg/kg mc./dobę. W przypadku dawek większych, wątrobę i nerki uznano za narządy docelowo potencjalnie zagrożone.

W dwuletnim badaniu działania karcinogennego na myszach, nie stwierdzono żadnych zmian nowotworowych ani innych nieprawidłowości, 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 karcinogennego na szczurach, obserwowano zwiększoną częstość występowania nowotworów wątroby u samców, którym podawano doustnie największą dawkę 69 mg/kg mc./dobę, przy której ekspozycja ogólnoustrojowa była podobna do ekspozycji klinicznej. Mechanizm powstawania guzów nie został ustalony. Znaczenie kliniczne tych danych nie jest znane. Wykazano, że zmiany, które mogą być związane z proliferacją peroksysomów, są 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 podaniu większych dawek (poziom dawek nietoksycznych: 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.

Nie wykazano działania mutagennego i klastogennego leku w standardowym zestawie testów badania genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*.

Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na płodność i inne parametry związane z rozrodem w badaniach na szczurach i królikach.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Hypromeloza  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.



#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry (PVC/PVDC/Aluminium) i butelki HDPE z zakrętką LDPE, umieszczone w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

blistry: 7, 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 112 tabletek.

butelki HDPE: 50 i 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

W Polsce są dostępne opakowania:

- 7, 14, 28, 56 i 112 tabletek w blistrach,
- 50 i 100 tabletek w butelkach.

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

Bez szczególnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Aristo Pharma Sp. z o.o.  
ul. Baletowa 30  
02-867 Warszawa

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie numer: 11864

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.10.2005

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.12.2010

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

styczeń 2020