

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20060588
Разрешение №	B6/MH/MK-59332
	24-06-2022
Образец №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Миконафин 250 mg таблетки
Miconafine 250 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 281,25 mg тербинафинов хидрохлорид (*terbinafine hydrochloride*), еквивалентни на 250 mg тербинафин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели, кръгли, плоски таблетки, с делителна черта от двете страни и диаметър 11 мм, маркирани с „Т” над чертата и „1” под чертата от едната страна.
Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Онихомикоза (гъбична инфекция на ноктите), предизвикана от дерматофити.
- Tinea capitis.
- Гъбични инфекции по кожата, за лечение на Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis* и инфекции на кожата, причинени от микроорганизми от рода Candida (напр. Candida albicans), когато пероралната терапия се счита за подходяща според локализацията, тежестта и разпространението на инфекцията.

*Забележка: За разлика от локалните форми на Миконафин, пероралната форма не е ефикасна при Pityriasis versicolor (също известен като Tinea Versicolor).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Продължителността на лечението варира според индикациите и тежестта на инфекцията.

Дозировка

Педиатрична популация

Няма данни за приложение при деца под 2 години (< 12 kg).

Деца с телесно тегло <20 kg	62,5 mg веднъж дневно
Деца с телесно тегло от 20 kg до 40 kg	125 mg веднъж дневно
Деца с телесно тегло >40 kg	250 mg веднъж дневно



Възрастни

250 mg веднъж дневно.

Кожни инфекции

Препоръчителна продължителност на лечението:

- Tinea pedis (интердигитална плантарна/тип „мокасини“): 2 до 6 седмици;
- Tinea corporis, T. cruris: 2 до 4 седмици
- кожна кандидоза: 2 до 4 седмици;

Пълното изчистване на симптомите на инфекцията може да настъпи едва няколко седмици след микологичната терапия.

Инфекции по окосмената част на главата

Препоръчителна продължителност на лечението:

- Tinea capitis: 4 седмици

Tinea capitis се развива предимно при деца.

Онихомикоза

При повечето пациенти терапевтичен успех се постига при продължителност на лечението 6-12 седмици.

Онихомикоза по ноктите на ръцете

В повечето случаи е достатъчен терапевтичен курс от 6 седмици.

Онихомикоза по ноктите на краката

В повечето случаи е достатъчен терапевтичен курс от 12 седмици.

При някои пациенти с нарушен растеж на нокътя може да се наложи по-продължително лечение. Оптималния клиничен ефект се проявява няколко месеца след постигане на микологично излекуване и преустановяване на лечението. Това е свързано с времето, необходимо за здрава нокътна плочка.

Допълнителна информация за специални популации

Чернодробно увреждане

Миконафин таблетки са противопоказани при пациенти с хронично или активно чернодробно заболяване (вж. точки 4.3 Противопоказания и 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Бъбречно увреждане

Употребата на Миконафин таблетки не е проучена адекватно при пациенти с бъбречно увреждане и по тази причина не се препоръчва за употреба при тази група от пациенти (вж. точки 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 5.2 Фармакокинетични свойства).

Старческа възраст

Няма данни, които да се предполагат, че за пациентите в старческа възраст се нуждаят от различна дозировка, или че нежеланите реакции при тях се различават от тези при по-млади пациенти. При приложение на таблетната форма в тази възрастова група, трябва да се отчита възможността за нарушена бъбречна или чернодробна функция (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).



Начин на приложение

Таблетките се приемат перорално с вода. За предпочитане е да се приемат по едно и също време всеки ден, на гладно или след хранене.

Приложение на Миконафин при деца

При деца над 2-годишна възраст пероралната форма на Миконафин се понася добре.

4.3 Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към тербинафин или някое от помощните вещества на Миконафин.
- Хронично или активно чернодробно заболяване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробна функция

Миконафин е противопоказан при пациенти с хронично или активно чернодробно заболяване. Преди да бъде назначен Миконафин е необходимо да се извършат чернодробни функционални тестове, тъй като хепатотоксичността може да възникне при пациенти със или без предшестващо чернодробно заболяване. Поради това се препоръчва периодично (4-6 седмици след започване на лечението) мониториране на чернодробните функционални тестове. При пациенти, лекувани с Миконафин, има съобщения за много редки случаи на тежка чернодробна недостатъчност (някои със смъртен изход или изискващи чернодробна трансплантация). При по-голяма част от случаите с чернодробна недостатъчност пациентите са имали сериозни предшестващи заболявания (вж. точки 4.3 Противопоказания и 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Пациентите, на които е предписан Миконафин, трябва да бъдат предупреждени да информират лекаря незабавно за всички симптоми на персистиращо гадене с неясна причина, намален апетит, умора, повръщане, коремна болка в дясната горна част или жълтеница, потъмняване на урината или избледняване на изпражненията. Пациентите с подобни симптоми трябва да преустановят пероралния прием на тербинафин и незабавно да се направи оценка на чернодробната им функция.

Дерматологични ефекти

При пациенти лекувани с Миконафин има много редки съобщения за сериозни кожни реакции (напр. синдром на Steven-Johnson, токсична епидермална некролиза, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми). В случай на поява на прогресиращ кожен обрив, лечението с Миконафин трябва да бъде преустановено.

Тербинафин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с предшестващи псориазис или лупус еритематодес, тъй като по време на постмаркетинговия период са докладвани случаи на преципитиране и влошаване на псориазиса и кожния и системен лупус еритематодес.

Хематологични ефекти

В много редки случаи по време на лечение с тербинафин се съобщава за дискразии на кръвта (неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, панцитопения). Етиологията на всяка кръвна дискразия, която се наблюдава при пациенти на лечение с тербинафин таблетки трябва да бъде установена; необходимо е да се обсъди промяна на лекарствената схема, включително прекратяване на лечението.

Бъбречна функция

При пациенти с нарушена бъбречна функция и клирънс на креатинина под 50 ml/min или стойности на креатинин в серума над 300 $\mu\text{mol/l}$ употребата на тербинафин не е добре проучена, поради което не се препоръчва (вж. точка 5.2 Фармакокинетични свойства).



Взаимодействие с други лекарствени продукти

Проучванията *in vitro* и *in vivo* показват, че тербинафин потиска метаболизма на CYP2D6. Следователно пациенти, едновременно приемащи лекарства, които основно се метаболизират чрез този ензим, напр. някои представители на следните класове лекарства: трициклични антидепресанти, бета-блокери, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), антиаритмични инхибитори (вкл. клас 1A, 1B и 1C) и моноаминоксидазни инхибитори тип В (MAO-B инхибитори), трябва да бъдат проследявани, ако едновременно прилагания лекарствен продукт има малка терапевтична ширина (вж. 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Помощни вещества

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени вещества върху тербинафин

Плазменният клирънс на тербинафин може да се ускори от вещества, които са ензимни индуктори (напр. рифампицин) или да се инхибира от инхибитори на CYP 450 (напр. циметидин). В случай, че е наложително прилагането на такива лекарствени продукти дозировката на тербинафин трябва да се коригира.

Следните лекарствени вещества могат да повишат плазмената концентрация и ефекта на тербинафин

Циметидин понижава клирънса на тербинафин с 33%.

Флуконазол повишава C_{max} и AUC на тербинафин с 52% и 69% съответно, което се дължи на инхибиране на CYP2C9 и CYP3A4 изоензимите. Подобно повишаване на експозицията може да се наблюдава, когато едновременно с тербинафин се прилагат други лекарствени вещества, инхибитори на CYP2C9 и CYP3A4, като кетоконазол и амиодарон.

Следните лекарствени вещества могат да понижат плазмената концентрация или ефекта на тербинафин

Рифампицин повишава клирънса на тербинафин със 100%.

Ефект на тербинафин върху други лекарствени вещества

Тербинафин може да повиши ефекта или плазмената концентрация на следните лекарствени продукти:

Кофеин

Тербинафин понижава клирънса на интравенозно приложения кофеин с 19%.

Съединения, които се метаболизират предимно от CYP2D6

In vitro и *in vivo* проучвания показват, че тербинафин потиска CYP 2D6 медирания метаболизъм. Тези данни могат да бъдат от клинично значение за съединения, които се метаболизират предимно чрез CYP2D6, напр. някои представители от следните изброени лекарствени групи: трициклични антидепресанти (ТА), бета-блокери, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI), антиаритмични инхибитори (клас 1A, 1B, 1C), инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-B инхибитори) тип В, особено ако са с тясна терапевтична ширина (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Тербинафин понижава клирънса на дезипрамин с 82%.



В проучвания при здрави доброволци, характеризиращи се като бързи метаболизатори на декстрометорфан (атитусивно лекарство и пробен субстрат за CYP2D6), тербинафин повишава метаболитното съотношение декстрометорфан/ декстрофан в урината средно от 16 до 97 пъти. По този начин, тербинафин може да превърне бързите CYP2D6 метаболизатори в бавни метаболизатори.

Информация за лекарствени продукти прилагани едновременно с Миконафин, при които не се наблюдава взаимодействие или взаимодействия са пренебрежимо малки

При проучвания *in vitro* и проучвания върху здрави доброволци е установено, че тербинафин незначително инхибира или повишава клирънса на повечето лекарства, които се метаболизират чрез цитохром P450 изоензимите (напр. терфенадин, тиазолам, толбутамид, орални контрацептиви) с изключение на тези, метаболизирани се чрез CYP2D6 (вж. по-долу).

Тербинафин не оказва влияние върху клирънса на антипирин или дигоксин.

Тербинафин не оказва влияние върху фармакокинетиката на флуконазол. Също така няма клинично значимо взаимодействие между тербинафин и потенциално едновременно приложение с котримоксазол (триметоприм и сулфаметоксазол), зидовудин или теофилин.

Тербинафин може да понижи плазмената концентрация на следните лекарствени вещества
Тербинафин повишава клирънса на циклоспорин с 15%.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Някои случаи на нередовен менструален цикъл са били докладвани при пациенти, приемащи Миконафин едновременно с перорални контрацептиви, въпреки че появата на тези нарушения остава сходна със степента на поява при пациентки, приемащи само перорални контрацептиви. Липсват данни за подкрепа на специални препоръки при жени с детероден потенциал.

Бременност

Изследванията за фетална и репродуктивна токсичност, проведени върху животни не показват нежелани реакции. Тъй като клиничният опит при бременни жени е много ограничен, таблетки тербинафин не трябва да се прилагат по време на бременност, освен в случаите, когато клиничното състояние на жената изисква перорално лечение с тербинафин и потенциалните ползи за майката надвишават потенциалните рискове за плода.

Кърмене

Тербинафин се екскретира в кърмата; по тази причина майки, които провеждат перорално лечение с тербинафин не трябва да кърмят.

Фертилитет

Липсва релевантна информация за влияние върху фертилитета при хора.

Изследванията за фетална и репродуктивна токсичност, проведени върху плъхове не показват нежелани лекарствени реакции.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите от лечението с тербинафин таблетки върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които усещат замаяност като нежелана лекарствена реакция, трябва да избягват шофиране или работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често Миконафин таблетки се понася добре. Нежеланите реакции са леки до умерени и преходни. Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани в клиничните проучвания или по време на постмаркетинговия опит.

Нежеланите лекарствени реакции (Таблица 1) са подредени според честотата, най-честите са първи, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$), много редки ($<1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции докладвани от клинични проучвания и по време на постмаркетингови наблюдения.

Нарушения на кръвта и лимфната система	
<i>Нечести:</i>	Анемия
<i>Много редки:</i>	Неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, панцитопения
Нарушения на имунната система	
<i>Много редки:</i>	Анафилактични реакции, ангиоедем, кожен и системен лупус еритематозус
Психични нарушения	
<i>Чести</i>	Депресия
<i>Нечести:</i>	Безпокойство
Нарушения на нервната система	
<i>Много чести:</i>	Главоболие
<i>Чести:</i>	Дисгеузия* включително агеузия*, замаяност
<i>Нечести:</i>	Парестезия и хипоестезия
Нарушения на очите	
<i>Чести:</i>	<i>Зрително увреждане</i>
Нарушения на ухото и лабиринта	
<i>Нечести:</i>	Шум в ушите
Стомашно-чревни нарушения	
<i>Много чести:</i>	Стомашно-чревни симптоми (подуване на стомаха, намален апетит, диспепсия, гадене, лека коремна болка, диария)
Хепатобилиарни нарушения	
<i>Редки:</i>	Чернодробно увреждане, хепатит, жълтеница, холестаза, повишение на чернодробните ензими (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
<i>Много чести:</i>	Обрив, уртикария
<i>Нечести:</i>	Реакции на фоточувствителност
<i>Много редки:</i>	Еритема мултиформе, синдром на Steven-Johnson, токсична епидермална некролиза, остра генерализирана екзантемна пустулоза, токсичен кожен обрив, ексфолиативен дерматит, булозен дерматит. Псориазис-подобни пристъпи и изостряне на псориазис.
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
<i>Много чести:</i>	Мускулно-скелетни реакции (артралгия, миалгия)



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
<i>Нечести:</i>	Треска
<i>Чести:</i>	Умора
Изследвания	
<i>Нечести:</i>	Намаляване на теглото**

* Хипогеузия, включително агеузия, които обикновено се възстановяват до няколко седмици след прекратяване приема на лекарството. Съществуват съобщения за изолирани случаи на продължителна хипогеузия

** Понижаване на теглото вследствие на дисгеузия.

Други нежелани лекарствени реакции от постмаркетингови спонтанни съобщения и литературни данни

Следните нежелани лекарствени реакции са установени от постмаркетингови спонтанни съобщения и литературни данни, като са класифицирани по системно-органни класове съгласно MedDRA. Тези реакции са съобщавани доброволно от популация с неизвестна големина, затова не винаги е възможно да се определи със сигурност тяхната честота. Във всеки системно-органен клас нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2 Нежелани лекарствени реакции от спонтанни доклади и литературни случаи (с неизвестна честота)

Нарушения на имунната система: анафилактични реакции, реакция наподобяваща серумна болест.

Нарушения на нервната система: загуба на обонянието (анозмия), включваща постоянна анозмия, хипозмия.

Нарушения на очите: замъглено зрение, намалена зрителна острота.

Нарушения на ухото и лабиринта: хипоакузис, намален слух.

Съдови нарушения: васкулит.

Стомашно-чревни нарушения: панкреатит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: рабдомиолиза.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: грипоподобни симптоми.

Изследвания: повишени нива на креатинфосфокиназата в кръвта.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Съобщава се за няколко случая на предозиране (до 5 g) със следните симптоми, настъпили като резултат: главоболие, гадене, болка в областта на епигастриума и световъртеж.

В случай на предозиране се препоръчва елиминиране на лекарственото вещество чрез прилагане на активен въглен и провеждане на симптоматично, поддържащо лечение.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Перорални противогъбични средства, АТС код D01BA02

Механизъм на действие

Тербинафин е алиламиново производно с широк спектър на действие срещу гъбични патогени по кожата, окосмената част на главата и ноктите, вкл. дерматофити от рода *Trichophyton* (напр. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (напр. *M. canis*), *Epidermophyton floccosum* и дрожди от рода *Candida* (напр. *C. albicans*) и *Malassezia*. В ниски концентрации той има фунгицидно действие по отношение на дерматофити, плесени и някои диморфни гъби. Действието спрямо дрожди е фунгицидно или фунгистатично, в зависимост от вида им.

Тербинафин инхибира селективно ранния етап от синтеза на стерол при гъбичките. Това води до липса на ергостерол и съответно вътреклетъчно натрупване на сквален, което от своя страна предизвиква клетъчна смърт. Тербинафин също така инхибира сквален-епоксидазата в клетъчната мембрана. Ензимът сквален-епоксидаза не е свързан със системата на цитохром P450.

При перорално приложение тербинафин се натрупва в кожата, косата и ноктите в нива, осигуряващи фунгицидната му активност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, тербинафин се абсорбира добре (>70%) и абсолютната бионаличност на тербинафин, като резултат от first-pass метаболизма е приблизително 50%. Единична перорална доза от 250 mg, тербинафин осигурява средна пикова плазмена концентрация от 1,3 µg/ml в рамките на 1,5 часа след приемане. В стабилно състояние (70% бионаличност се постига за приблизително 28 дни), в сравнение с еднократна доза, пиковата концентрация на тербинафин е средно с 25% по-висока и плазмената AUC нараства с фактор 2.3. От повишението на AUC може да се изчисли ефективен полуживот от ~ 30 часа. Продължително вземане на кръвни проби след многократно приложена доза, показва трифазно елиминиране с терминален полуживот от приблизително 16,5 дни. Бионаличността на тербинафин се повлиява умерено от приема на храна (повишение на AUC по-малко от 20%), поради което не се налага корекция на дозата.

Разпределение

Тербинафин се характеризира с висока степен на свързване с плазмените протеини (99%). Преминава бързо през епидермиса и се натрупва в по-висока концентрация в *stratum corneum*. Тербинафин се екскретира и в себума, като по този начин се осигурява висока концентрация в космените фоликули, космите и части от кожата, богати на мастни жлези. Няколко седмици след началото на лечението тербинафин се натрупва и в нокътната плочка.

Биотрансформация и елиминиране

Тербинафин се подлага на бързо метаболизиране в голяма степен през минимум 7 изоензима от CYP-изоензимната система, като с основно значение са CYP 2C9, CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C8 и CYP 2C19. В резултат от биотрансформацията се получават метаболити, които нямат фунгицидна активност и се екскретират основно през урината. Времето на полуживот е около 17 часа. Няма данни за кумулиране в плазмата.



Специални популации

Не са наблюдавани възрастово-обусловени промени във фармакокинетичните показатели, но степента на екскретиране може да е намалена при пациенти с бъбречни или чернодробни увреждания, като това води до повишени плазмени концентрации на тербинафин.

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с бъбречно заболяване (креатининов клирънс <50 ml/min) или предшестващо чернодробно заболяване показват, че клирънсът на тербинафин може да бъде намален с 50%.

Клинични изпитвания

Онихомикоза

Ефикасността на тербинафин таблетки при лечението на онихомикоза е илюстрирано чрез отговора на пациенти с инфекция на ноктите на ръцете и краката, които участват в три Американско/Канадски плацебо контролирани клинични проучвания (SFD301, SF5 AND SF1508).

Резултатите от първото проучване при пациенти с инфекция на ноктите на краката, при отчитане на резултатите на 48-ма седмица (12 седмично лечение, последвано от 36 седмично наблюдение след приключване на терапията), показват микологично излекуване при 70% от пациентите, доказано с едновременно негативен КОН тест и неговата културна посевка. Петдесет и девет процента (59%) от пациентите демонстрират положителни резултати от лечението (отрицателни микологични тестове плюс 0% засягане на ноктите или > 5 mm растеж на неинфектирани нокти); 38% от пациентите показват отрицателни микологични тестове плюс клинична липса на инфекция (0% засягане на ноктите).

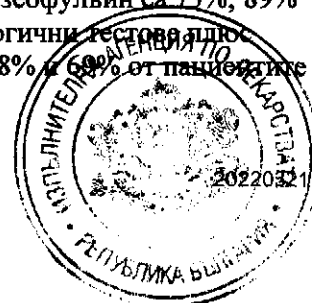
При второто клинично проучване при пациенти с дерматофитна онихомикоза на ноктите на краката, при които са изолирани и недерматофити, се демонстрира подобна ефикасност срещу дерматофитите. Патогенната роля на изолираните недерматофити при наличие на дерматофитна онихомикоза не е установена. Не е известно и тяхното клинично значение при едновременното им наличие.

Резултатите от проучването при пациенти с инфекция на ноктите на ръцете, оценени на 24-та седмица (6-седмично лечение, последвано от 18-седмично наблюдение след приключване на терапията), показват микологично излекуване при 79% от пациентите, ефективно лечение при 75% от пациентите и микологично плюс клинично излекуване при 59% от пациентите.

Средното време за постигане на успех при терапията на онихомикозата е приблизително 10 месеца при първото проучване при пациенти с инфекции на ноктите на ръцете. При първото проучване при пациенти с инфекция на ноктите на краката, за пациенти оценени най-малко шест месеца след постигане на клинично излекуване и поне една година след завършване на терапия с тербинафин, процента на клиничният рецидив е приблизително 15%.

Tinea capitis

При три проучвания сравняващи ефикасността, SF 8001, SFE 304, SF 8002, перорални дози тербинафин (62,5 mg - 250 mg дневно) са приемани от общо 117 оценявани пациенти, от които около 97 % са деца. Прилагани са единични дневни дози след вечеря за 4 седмици (тербинафин) или 8 седмици (гризеофулвин). Ефикасността, демонстрирана чрез отрицателни микологични тестове и редуциране на симптоматиката е оценявана 8 седмици и по време на последвалото проследяване (12-та седмица за проучвания SF 8001 и SFE 304 и 24-та седмица за SF 8002). Отрицателни микологични тестове по време на проследяването са достигнати от 85%, 88% и 72% от пациентите приемали тербинафин в трите проучвания- съответно за гризеофулвин са 73%, 89% и 69%. Получената променлива „ефективно лечение“ (отрицателни микологични тестове плюс липса или наличие на леки симптоми и признаци) е достигната при 82%, 78% и 69% от пациентите



лекувани с тербинафин, в сравнение с 66%, 74% и 59% при пациентите, лекувани с гризеофулвин; разликата е статистически значима в полза на тербинафин при проучване SF 8001.

Проведено е проучване фаза II за определяне продължителността на лечение, включващо общо 342 пациенти (предимно деца) с *Tinea capitis*.

12-седмично рандомизирано, двойно-сляпо паралелно групово проучване, проведено в Съединените щати и Канада при деца с *Tinea capitis* инфекция, причинена от видове *Trichophyton* (SFO327C T201). Целта на изследването е да се определи оптималната продължителност (1,2 или 4 седмици) и безопасността на лечението с тербинафин (таблетки), в дози, съобразени с телесното тегло, приемани веднъж дневно.

Второ 16-седмично рандомизирано, активно-контролирано, паралелно-групово, многоцентрово проучване, преведено в Европа при пациенти с *Tinea capitis* (на възраст > 4 години), причинена от видове *Microsporum*. Рамената, определящи оптималната продължителност на терапията с тербинафин (6, 8, 10 и 12 седмици) са двойно слепи, докато активно сравняваното рамо на гризеофулвин е отворено (SFO327C T202). Целта на изследването е да се определи безопасността и най-подходящата продължителност на лечението с тербинафин (таблетки) при пациенти с *Tinea capitis*, причинена от видове *Microsporum*. Дозата тербинафин в двете проучвания е съобразена с телесното тегло, както следва: <20 kg: 62,5 mg, 20-40 kg, 125 mg, >40kg: 250 mg, приемани веднъж дневно. И в двете проучвания тербинафин се понася много добре. Анализи на данните за ефикасност показват, че продължителност на лечението, и 6-седмична продължителност на лечението, показващи висока степен на пълно излекуване (62%) с добра поносимост и комплайънс. Тези резултати показват, че тербинафин води до намалена продължителност на лечението от 6-8 седмици до 2-4 седмици при *Tinea capitis*, причинена от видове *Trichophyton* в сравнение със стандартната терапия с гризеофулвин.

В клинични проучвания фаза II, проведени при пациенти с *Tinea capitis*, са докладвани нежелани събития от включени в проучването 588 деца, като цяло леки, сравнително редки и често с неясна връзка с лечението. Докладвани са 11 съобщения за повишени нива на SGPT и един случай на загуба на вкуса. Други събития са леки стомашно-чревни или кожни симптоми и лабораторни изследвания, показателни за интеркурентни инфекции.

Гъбичните инфекции на кожата (*Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis*) и инфекции на кожата, причинени от дрожди от рода *Candida* (напр. *Candida albicans*), където пероралната терапия обикновено се счита за подходяща поради локализацията, тежестта или степента на инфекцията.

Три контролирани, двойно-слепи, рандомизирани, многоцентрови проучвания 5OR (с продължителност 4 седмици), 6-7OR (с продължителност 4 седмици) и 11-21OR (с продължителност 6 седмици), оценяват ефикасността и безопасността на тербинафин таблетки при лечение на *Tinea corporis* и *Tinea cruris*.

Две двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания (5OR, 6-7OR) оценяват ефикасността на тербинафин, приеман два пъти дневно в доза 125 mg при пациенти, диагностицирани с *Tinea corporis/cruris*. В проучванията са включени общо 46 пациенти, рандомизирани по тербинафин и 49 плацебо рандомизирани. В рамките на групите няма значителна разлика по отношение на демографските данни и данните от анамнезите. Ефикасността, демонстрирана от отрицателни микологични тестове и редуциране на клиничната симптоматика е оценена на 4-та седмица и по време на последвалото наблюдение на пациентите. И в двете проучвания е доказана минимална ефикасност при пациентите на плацебо, в сравнение с ефикасността на перорално приложени тербинафин, в края на терапията и по време на последвалото наблюдение.

Трето проучване (11-21OR), с продължителност 6 седмици, двойно-сляпо, рандомизирано, многоцентрово, сравнява ефикасността и безопасността на тербинафин в доза 125 mg, приемана два



пъти на ден, с гризеофулвин 250 mg приеман два пъти на ден. Сто двадесет и шест (126) пациенти във всяка група са включени в анализа на ефикасността. Това проучване показва висок процент на микологично излекуване, намаляване на признаците и симптомите в рамото лекувани с тербинафин и значително по-добра (93-94%) цялостна ефикасност в края на лечението и по време на последвалото наблюдение при пациенти приемали тербинафин 125 mg два пъти дневно в сравнение с 86-87% обща ефикасност за сравнителния продукт.

В обобщение, тербинафин приеман в доза 125 mg два пъти дневно за период от 4- 6 седмици показва статистически по-висока ефикасност в сравнение с плацебо и маркетингия на пазара гризеофулвин при лечение на *Tinea corporis/cruris* в посочените по-горе основни проучвания за ефикасност.

В двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 4 седмици SF00438, тербинафин в доза 125 mg приеман два пъти дневно е сравнен с плацебо при пациенти с кожна кандидоза. Двадесет и двама пациенти са рандомизирани за всяко рамо от пациенти, подложени на терапия, от които 19 съответно са били оценени. От тях, 29% от пациентите в рамото подложени на терапия и 17% от пациентите на плацебо, демонстрират микологично излекуване в края на последвалото наблюдение. Взимайки в предвид посочените по-горе проценти на отговор, терапията с тербинафин трябва да бъде с минимална продължителност от 2 седмици, като при приблизително половината от пациентите за постигане на излекуване се изисква 3-4 седмично лечение.

Две двойно-слепи, контролирани проучвания сравняват тербинафин приеман в доза 125 mg два пъти дневно с плацебо (39-40OR) и с гризеофулвин приеман в доза 250 mg два пъти дневно (20OR) при лечението на *Tinea pedis*. И при двете проучвания са набирани пациенти с хронично рецидивиращо заболяване. В проучване 39-40OR, при 65% от пациентите на тербинафин се съобщава за микологично излекуване по време на последвалото наблюдение след 6-седмична терапия сравнено с 45% при пациенти на гризеофулвин. При наблюдението на тези пациенти след 10 месеца е докладвана степен на излекуване 94%, в сравнение с 30% ефикасност при пациентите на гризеофулвин в същата популация.

Таблица 2 Основни изследвания за ефикасност при *Tinea corporis/ cruris*, *Tinea pedis*, *Candida*

Проучване	Тип	Лекарство	Брой оценени пациенти	Брой незавършили пациенти	Микологични резултати		Клинични резултати	
					В края на лечението	Проследяване	В края на лечението	Проследяване
5OR	4-седмично, двойно-сляпо-плацебо	Тербинафин 125 mg д.д.	13	4	64	89	54	62
		плацебо	15	2	0	0	0	0
6-7OR	4-седмично, двойно-сляпо-плацебо	Тербинафин 125 mg д.д.	33	8	97	97	85	91
		плацебо	34	6	29	36	12	12
11-21OR	6-седмично 125 mg д.д. двойно-сляпо гризеофулвин	Тербинафин 125 mg д.д.	126	13	95	100	93	94
		гризеофулвин 250 mg два пъти дневно	126	16	88	94	87	86
SF 00438	2-седмично двойно-	Тербинафин 125 mg д.д.	19	3	29	67	11	
		плацебо	19	3	17	47		



	сляпо-плацебо							
39-40OR	6-седмично 125 mg д.д. двойно-сляпо-плацебо	Тербинафин 125 mg д.д. плацебо	23 18	3 6	68 13	77 0	59 0	65 0
20OR	6-седмично 125 mg д.д. двойно-сляпо-плацебо	Тербинафин 125 mg д.д. гризеофулвин	16 12	2 2	94 27	100 55	75 27	88 45

5.3 Предклинични данни за безопасност

В резултат от продължителни проучвания (в рамките на 1 година), проведени върху плъхове и кучета, не са установени изразени токсични ефекти в резултат от перорални дози от около 100 mg/kg дневно. При прилагането на по-високи дози е установено, че таргетните органи за тербинафиновата токсичност са черен дроб и вероятно бъбреци.

По време на проучване за карциногенност, продължило 2 години и проведено върху мишки в дози от 130 mg/kg дневно (за мъжките индивиди) и 156 mg/kg (за женските), не е наблюдавано развитие на неоплазми или други находки в резултат от лечението.

По време на проучване за карциногенност, продължило 2 години и проведено върху плъхове в максимални дози от 69 mg/kg дневно, е наблюдавана повишена честота на чернодробни тумори. Не са установени механизмите на туморообразуването. Не е изяснено клиничното значение на тези резултати, тъй като промените, които могат да бъдат свързани с пероксизомна пролиферация, най-вероятно са видово специфични при плъхове, тъй като не са установени при проучванията върху мишки, кучета и маймуни.

По време на проучвания, проведени с високи дози върху маймуни са установени нарушения в рефрактерната способност на ретината. Тези нарушения са настъпили при прием на по-високи дози, които нямат токсичен ефект (50 mg/kg) и се свързват с присъствието на тербинафинови метаболити в очната тъкан. Имат преходен характер и изчезват след спиране на лечението. Не са свързани с хистологични промени.

Едно осемседмично проучване за перорална употреба при млади плъхове демонстрира NTEL нива на близки до 100 mg/kg дневно, като единствено се наблюдава леко по степен повишаване на теглото на черния дроб, докато при съзряващи кучета при ≥ 100 mg/kg дневно (AUC стойности от 13x (м) и 6x (ж) спрямо тези при деца), са наблюдавани белези на нарушения на централната нервна система (ЦНС) включително единични епизоди на гърчове при отделни животни.

Стандартните *in vivo* и *in vitro* изследвания не показват наличие на мутагенен или кластогенен потенциал.

При изследванията върху плъхове и зайци не са установени нежелани ефекти върху репродуктивната способност.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Колоиден, безводен силициев диоксид
Хипромелоза
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Без специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 10 броя таблетки в блистер от Al/PVC-PVdC фолио, по 3 блистера (30 таблетки) в кутия.
По 14 броя таблетки в блистер от Al/PVC-PVdC фолио, по 1 блистер (14 таблетки) или по 2 блистера (28 таблетки) в кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20060588

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25.10.2006 г.
Дата на последно подновяване: 05.12.2011 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

N003

14

