



ПРИЛОЖЕНИЕ 1
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА
ПРОДУКТА



Кратка характеристика на продукта

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Terbinafin "Genericon" tablets 250 mg
Тербинафин "Генерикон" таблетки 250 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 15259/13.12.06

706/07.11.06 *M. M. M.*

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 250 mg тербинафин (terbinafine) под формата на terbinafine hydrochloride.

За пълния списък на помощните вещества, виж т.6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Tablet
Таблетка

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Terbinafin "Genericon" е показан при лечението на:

- Гъбични инфекции с причинители *Tinea corporis*, *Tinea cruris* и *Tinea pedis*.
- Онихомикози, причинени от *Dermatophytes*.

Предписани перорално таблетките не са ефективни срещу *Pityriasis versicolor*.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Terbinafin "Genericon" е предназначен за перорално приложение, като продължителността на лечението зависи от терапевтичните показания и тежестта на инфекцията.

Възрастни:

Терапевтичната дозировка е 250 mg веднъж дневно.

При пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс по-малък от 50 ml/min или стойности на серумния креатинин по-високи от 300 micromol/l) дозировката трябва да се редуцира на половина.

Подробна информация за пациенти с увредена чернодробна функция е предоставена в т.4.3 и т.4.4.

Кожни инфекции:

Обичайната продължителност на лечението в случай на инфекция, предизвикана от *Tinea corporis* и *Tinea cruris* е от 2 до 4 седмици.

При инфекция с *Tinea pedis*, препоръчителната продължителност е до 6 седмици.

Пълно изчезване на симптомите може да настъпи няколко седмици след края на микробиологичното лечение.

Онихомикози:

В повечето случаи продължителността на успешното лечение е от 6 до 12 седмици.

При онихомикози на ръцете обикновено 6 седмици са достатъчни за постигане на терапевтичен резултат.





Кратка характеристика на продукта

При онихомикози на краката лечение в продължение на 12 седмици обикновено е достатъчно, но при някои пациенти може да се наложи терапията да продължи до 6 месеца.

Слабото израстване на засегнатите нокти през първите седмици на лечението би могло да служи като индикатор за пациентите, които се нуждаят от по-продължително лечение. Пълно изчезване на симптомите може да настъпи няколко седмици след края на микробиологичното лечение, а резултатите се наблюдават няколко месеца след спиране на лечението – това е времето необходимо за израстване на здравия нокът.

Деца и подрастващи:

Опитът с пероралното прилагане на Terbinafin "Genericon" при деца и подрастващи (под 17 години) е ограничен и по тази причина не се препоръчва употребата му при тази група пациенти.

Пациенти в напреднала възраст:

Няма данни, които да налагат различното дозиране на лекарствения продукт при пациенти в напреднала възраст.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества.
Остра бъбречна или чернодробна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В редки случаи се съобщава за появата на холестаза или хепатит, като тези реакции обикновено настъпват в рамките на 2 месеца след началото на лечението. Ако пациентът прояви симптоми, характерни за чернодробно увреждане като пруритус, персистиращо гадене с неизяснена етиология, анорексия или умора, иктер, повръщане, коремни болки, тъмна урина или бледи изпражнения, трябва да се провери състоянието на черния дроб и да се прекрати терапията с Тербинафин (виж т.4.8).

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробни заболявания показват, че клирънсът може да бъде намален наполовина (виж т.5.2). Терапевтичното приложение на Тербинафин при пациенти с хронично или остро чернодробно заболяване не е било обект на проспективни клинични проучвания и по тази причина употребата на лекарствения продукт не се препоръчва при тези групи пациенти.

Тербинафин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с псориазис, тъй като в много редки случаи се съобщава за ексацербация на заболяването.

Пациенти, лекуващи се с тербинафин, които проявят признаци на треска или възпалено гърло трябва да се проследят внимателно, за да се изключи възможна хематологична реакция.

Тербинафин е мощен инхибитор на CYP 2D6 изоензимната система и това трябва да се има предвид при комбинирането му с лекарствени продукти, които се метаболизират от тази система. Може да е необходима корекция на дозировките.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

In vitro проучванията показват, че тербинафин инхибира CYP 2D6 медирания метаболизъм. По тази причина трябва да се подложат на мониториране пациентите, които приемат лекарствени продукти, метаболизирани основно от тази система, като напр. трициклически антидепресанти, β-





Кратка характеристика на продукта

блокери, селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина, MAO-инхибитори, които се характеризират с по-тесен терапевтичен индекс.

Други проучвания показват, че тербинафин не повлиява значимо клирънса на лекарствените продукти, които се метаболизират от останалите CYP 450 изоензимни системи. (напр. cyclosporin, tolbutamine, terfenadine, triazolam и орални контрацептиви). Съобщава се за случаи на менструални нарушения като кървене по време на цикъла или нередовен цикъл при пациенти, приемащи тербинафин едновременно с перорални контрацептиви.

4.6 Бременност и кърмене

Изследванията на феталната и репродуктивна токсичност не показват нежелани ефекти.

Бременност: Няма достатъчно данни относно употребата на тербинафин при бременни. Не се препоръчва прилагането на лекарствения продукт по време на бременност, освен ако не е изключително необходимо.

Кърмене: Тербинафин преминава в кърмата и по тази причина прилагането му по време на кърмене не се препоръчва. Необходимо е да се спре кърменето преди начало на терапията с лекарствения продукт.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Terbinafin "Genericon" не оказва влияние върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции в резултат от лечението с тербинафин обикновено са леки и преходни.

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:

Хематологични нарушения напр. неутропения, агранулоцитоза и тромбоцитопения – в много редки (<1/10 000) случаи.

Нарушения на имунната система:

Проява или влошаване на симптомите на кожен или системен еритематозен лупус – в много редки случаи (<1/10 000).

Анафилактични реакции: в много редки случаи (<1/10 000).

Психични нарушения:

Депресия, безпокойство - в много редки случаи (<1/10 000).

Нарушения на нервната система:

Главоболие – често (>1/100 и <1/100).

Стомашно-чревни нарушения:

Загуба на апетит, чувство на ситост, диспепсия, гадене, леки коремни болки, диария - често (>1/100 и <1/100).

Вкусови нарушения, включително и загуба на вкус – в сравнително редки случаи (>1/1000 и <1/100). Тези симптоми обикновено изчезват няколко седмици след спиране на лечението. Съобщава се за изолирани случаи на персистиращи вкусови нарушения. В изключително редки случаи, във връзка с намаления прием на храна, се наблюдава силна загуба на тегло.





Кратка характеристика на продукта

Хепато-билиарни нарушения:

Хепатобилиарна дисфункция (основно от холестатичен тип) – в редки случаи ($>1/10000$ и $<1/1000$).

Остра чернодробна недостатъчност – в много редки случаи ($<1/10\ 000$, включително изолирани съобщения).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Леки кожни реакции (обрив, уртикария) - често ($>1/100$ и $<1/100$).

Тежки кожни реакции (напр. Синдром на Stevens-Johnsons, токсична епидермална некролиза, фоточувствителност), анафилактоидни реакции (вкл. ангиоедем). Ако обривът е с прогресивен характер, лечението трябва да бъде прекратено.

Екзацербация на псориазис, косопад – в много редки случаи ($<1/10\ 000$, включително изолирани съобщения).

Нарушения на мускулна-скелетната система и съединителната тъкан:

Артралгия, миалгия – в редки случаи ($>1/10\ 000$ и $<1/1000$). Те могат да настъпят в резултат от реакция на свръхчувствителност в комбинация с кожна алергична реакция.

4.9 Предозиране

Съобщава се за няколко случая на предозиране (до 5 g). Симптомите, настъпили като резултат са главоболие, гадене, епигастрална болка, чувство на замаяност.

В случай на предозиране се препоръчва елиминиране на лекарственото вещество чрез активен въглен и последващо симптоматично лечение.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Дерматологични лекарствени продукти; противогъбични за системно приложение

АТС код: D01B A02

Тербинафин е алиламиново производно с широк спектър на противогъбична активност. 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.

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. При перорално приложение тербинафин се натрупва в кожата, косата и ноктите във фунгицидни концентрации и се установява в измерими концентрации 15-20 дни след спиране на лечението.

Тербинафин се използва за лечение на микотични инфекции по кожата и ноктите, причинени от следните микроорганизми: *Trichophyton* (напр. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* и *Epidermophyton floccosum*.

В следната таблица са представени границите на минималната инхираща концентрация (МИК) за дерматофити:





Кратка характеристика на продукта

Микроорганизъм	МИК ($\mu\text{g/ml}$)
<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

Тербинафин проявява слаба ефективност спрямо много от представителите на род *Candida*. Тербинафин таблетки за разлика от лекарствените продукти за локално приложение, съдържащи тербинафин, не са ефективни по отношение на *Pityriasis (Tinea) versicolor*.

5.2. Фармакокинетични свойства

Максималните плазмени концентрации от $0,97 \mu\text{g/ml}$ се достигат 2 часа след перорално приложение на единична доза от 250 mg. Времето за абсорбция е 0.8 часа, а времето за разпределение е 4.6 часа.

Тербинафин се характеризира с висока степен на свързване с плазмените протеини (99%). Премахва бързо през епидермиса и се натрупва в по-висока концентрация в *stratum corneum*. Лекарството 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.

Тербинафин се подлага на бързо метаболизиране от СYP-изоензимната система, основно от СYP 2C9, СYP 1A2, СYP 3A4, СYP 2C8 и СYP 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.

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 чернодробни заболявания показват, че клирънсът може да бъде намален наполовина.

Бионаличността на тербинафин се повлиява умерено от приема на храна, но не се налага корекция на дозата.

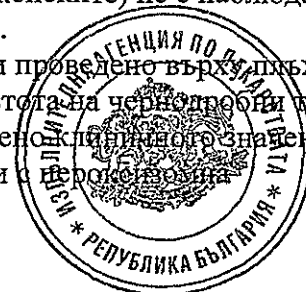
5.3 Предклинични данни за безопасност

Стойността на LD50 за тербинафин е над 4 g/kg за мишки и плъхове.

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 пероралната





Кратка характеристика на продукта

пролиферация най-вероятно са видово специфични, 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.

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества:

Microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, colloidal silica anhydrous, hypromellose, magnesium stearate.

6.2 Несъвместимости

Няма известни.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Не се изискват специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVDC/Al блистер, съдържащ 7, 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 112 таблетки.

HDPE опаковка с LDPE капачка на винт, съдържаща 50 или 100 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Genericon Pharma GmbH
Hafnerstraße 211, 8054 Graz
Austria





Кратка характеристика на продукта

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛХМ
9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА
10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли, 2005 г.

