ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20060727
Разрешение № 73298 04-11-2026
BG/MA/MP - ...../.....
Одобрение № ...../.....

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тербинафин Генерикон 250 mg таблетки
Terbinafin Genericon 250 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели, кръгли, плоски таблетки с диаметър 11 mm, делителна черта от двете страни, маркирани с надпис "Т" над делителната черта и надпис "1" под делителната черта от едната страна на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечението на чувствителни към тербинафин гъбични инфекции като *Tinea corporis, Tinea cruris* и *Tinea pedis* (причинени от дерматофити; вижте т.5.1) и инфекции на кожата, причинени от микроорганизми от рода *Candida* (напр. *Candida albicans*), ако се прецени, че е подходящо в зависимост от локализацията, тежестта и разпространението на инфекцията.

Лечението на онихомикози (чувствителни към тербинафин гъбични инфекции на ноктите), причинени от дерматофити.

Лечение на инфекции, причинени от *Tinea capitis*.

Перорална форма на тербинафин не е ефективна при *Pityriatris versicolor*.

4.2 Дозировка и начин на приложение

<u>Дозировка</u>
Продължителността на лечението зависи от терапевтичните показания и тежестта на инфекцията.

<u>Възрастни</u>
Терапевтичната дозировка е 250 mg веднъж дневно.

Кожни инфекции
Обичайната продължителност на лечението в случай на инфекция, предизвикана от *Tinea pedis*, *Tinea corporis* и *Tinea cruris* е от 2 до 4 седмици.
При инфекция с *Tinea pedis* (с интердигитална локализация, плантарна и мокасинов тип) препоръчителната продължителност е до 6 седмици.
При кожна кандидоза обичайната продължителност е от 2 до 4 седмици.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Пълно изчезване на симптомите може да не настъпи до няколко седмици след края на микологичното лечение.

Инфекции по окосмената част на главата
Препоръчителната продължителност на лечението на инфекция, предизвикана от *Tinea capitis* е 4 седмици. *Tinea capitis* се развива предимно при деца.

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

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

Онихомикози на ноктите на краката:
При онихомикози на ноктите на краката лечение в продължение на 12 седмици обикновено е достатъчно, но при някои пациенти може да се наложи лечение 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 не настъпи до няколко седмици след края на микологичното лечение, а резултатите се наблюдават няколко месеца след спиране на лечението - това е времето, необходимо за израстване на здравия нокът.

Деца
Няма данни за приложението при деца под 2-годишна възраст (обикновено <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

Допълнителна информация за специални групи пациенти

Пациенти с чернодробно увреждане
Тербинафин таблетки не се препоръчват при пациенти с хронично или активно чернодробно заболяване (вижте точки 4.3 Противопоказания и 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

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

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

Начин на приложение
Таблетката се приема перорално с вода. За предпочитане е да се приема по едно и също време всеки ден, независимо от приема на храна.

4.3 Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към тербинафин или някое от помощните вещества на Тербинафин Генерикон, изброени в т. 6.1;
- Хронично или активно чернодробно заболяване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробна функция
Тербинафин таблетки не се препоръчва при пациенти с хронично или активно чернодробно заболяване. Преди да бъде назначен Тербинафин Генерикон е необходимо да се направи оценка на предишно чернодробно заболяване. Хепатотоксичност може да възникне при пациенти с или без предшестващо заболяване, поради което е необходимо да се следи периодично (на всеки 4-6 седмици) чернодробната функция. Терапията с тербинафин трябва да се прекрати незабавно в случай на повишаване на чернодробните показатели. В много редки случаи е възможно развитие на тежка чернодробна недостатъчност (понякога със смъртен изход или изискваща чернодробна трансплантация) при пациенти, лекувани с тербинафин таблетки. При по-голяма част от пациентите с тежка чернодробна недостатъчност са установени сериозни предшестващи заболявания и причинната връзка с прием на тербинафин таблетки не е сигурна (вижте точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Пациентите, на които е предписан Тербинафин Генерикон, трябва да бъдат предупредени да информират лекаря незабавно за всички симптоми на персистиращо гадене с неясна причина, понижен апетит, умора, повръщане, коремна болка в дясната горна част или жълтеница, потъмняване на урината или избледняване на изпражненията. Пациентите с тези симптоми трябва да преустановят пероралния прием на тербинафин и незабавно да се направи оценка на чернодробната им функция.

Дерматологични ефекти
При пациенти, лекувани с тербинафин, има много редки съобщения за сериозни кожни реакции (напр. синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми). В случай на прогресиращ кожен обрив, лечението с тербинафин таблетки трябва да бъде преустановено.

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

Хематологични ефекти
При пациенти, лекувани с тербинафин, има много редки съобщения за случаи на кръвни дискразии (неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, панцитопения). Етиологията на всяка кръвна дискразия, настъпила при пациенти, лекувани с тербинафин, трябва да бъде изследвана и е необходимо да се обсъди възможна промяна в лекарствената схема, включително прекратяване на лечението с тербинафин. При лечение с тербинафин са съобщени случаи на тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП), някои от които с летален изход. ТТП се характеризира с тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия и може да е свързана с неврологични симптоми, бъбречна дисфункция или повишена температура. Ако има съмнение за ТТП, приложението на тербинафин трябва незабавно да се прекъсне за уточняване на диагнозата и да се започне лечение за ТТП. Ако се потвърди ТТП, приложението на тербинафин трябва да се прекрати.

Бъбречна функция
При пациенти с бъбречно увреждане (клирънс на креатинин под 50 ml/min или серумен креатинин над 300 µmol/l), употребата на тербинафин не е добре проучена, поради което не се препоръчва (вижте точка 5.2 Фармакокинетични свойства).

Тербинафин е мощен инхибитор на CYP2D6 изоензимната система и това трябва да се има предвид при комбинирането му с лекарствени продукти, които се метаболизират от тази система (вижте т.4.5

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие). Може да е необходима корекция на дозата.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху тербинафин
Плазменият клирънс на тербинафин може да се ускори от лекарства, които индуцират метаболизма и може да се инхибира от лекарства, които инхибират метаболизма на цитохром P450. В случай, че е наложително едновременното приложение на такива лекарствени продукти, може да се наложи дозировката на тербинафин да се коригира.

Следните лекарствени продукти може да увеличат ефекта или плазмената концентрация на тербинафин

Циметидин понижава клирънса на тербинафин с 33%.

Флуконазаол повишава Cmax и AUC на тербинафин съответно с 52% и 69%, поради инхибиране на двата ензима CYP2C9 и CYP3A4. Подобно увеличение на експозицията може да се появи, когато други лекарства, които инхибират CYP2C9 и CYP3A4, като кетоконазол и амиодарон, се прилагат едновременно с тербинафин.

Следните лекарствени продукти може да понижат ефекта или плазмената концентрация на тербинафин

Рифампицин повишава клирънса на тербинафин със 100%.

Ефекти на тербинафин върху другите лекарствени продукти
Според резултатите от проучвания *in vitro* и при здрави доброволци, тербинафин показва пренебрежим потенциал за инхибиране или увеличаване на клирънса на повечето лекарства, които се метаболизират чрез цитохром P450 изоензимите (напр. терфенадин, триазолам, толбутамид и перорални контрацептиви) с изключение на лекарствата, метаболизирани чрез CYP2D6 (вижте по-долу).

Тербинафин не повлиява 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.

Съобщава се за някои случаи на нередовен цикъл при пациенти, приемащи тербинафин едновременно с перорални контрацептиви, въпреки че честотата на поява на тези нарушения остава сходна с честота на поява при пациентите, приемащи перорални контрацептиви самостоятелно.

Тербинафин може да повиши ефекта или плазмената концетрация на следните лекарствени продукти

Кофеин
Тербинафин понижава клирънса на приложения интравенозно кофеин с 19%.

Лекарства, метаболизирани главно чрез CYP2D6
In vitro и *in vivo* проучванията показват, че тербинафин потиска медиирания през CYP2D6 метаболизъм. Тези резултати може да имат клинично значение при вещества, които се метаболизират главно през този ензим, като напр. някои от представителите на следните групи лекарства: трициклични антидепресанти (ТА), бета-блокери, селективни инхибитори на серотониновия транспорт (SSRI), антиаритмични инхибитори (вкл. клас 1A, 1B и 1C) и моноаминооксидазни

инхибитори (МАО-В инхибитори) тип В, и ако те имат и малък терапевтичен прозорец (вижте 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 (антитусивно лекарство и пробен субстрат на 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.

<u>Тербинафин може да понижи ефекта или плазмената концетрация на следните лекарствени продукти</u>

Тербинафин повишава клирънса на циклоспорин с 15%.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

<u>Бременност</u>
Изследванията на феталната и репродуктивна токсичност при животни не показват нежелани ефекти. Поради твърде ограничения клиничен опит при бременни, не се препоръчва прилагането на лекарствения продукт по време на бременност, освен в случай, когато потенциалните предимства за майката превишават възможните рискове за плода.

<u>Кърмене</u>
Тербинафин преминава в кърмата и затова майки на перорално лечение с тербинафин не трябва да кърмят.

<u>Фертилитет</u>
Проучванията при животни за токсичност върху плода и въздействие върху фертилитета не предполагат поява на нежелани реакции. Липсва релевантна информация за влияние върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тербинафин не оказва влияние върху способността за шофиране или работа с машини.
Пациенти, при които се наблюдава замаяност като нежелана лекарствена реакция, трябва да избягват шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции в резултат от лечението с тербинафин обикновено са леки и преходни. Следните нежелани реакции са били наблюдавани в хода на клинични проучвания или след разрешаването за употреба.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота и системо-органни класове. В зависимост от честотата, нежеланите реакции могат да бъдат: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1000 до <1/100), редки (≥1/10000 до <1/1000), много редки (<1/10000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести	Анемия
Много редки:	Хематологични нарушения като неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, панцитопения
С неизвестна честота:	Тромботична тромбоцитопенична пурпура

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Нарушения на имунната система

Много редки:	Поява или влошаване на симптомите на кожен или системен лупус еритематозус, анафилактоидни реакции (включително ангиоедем)
С неизвестна честота:	Анафилактични реакции, подобна на серумна болест реакция

Психични нарушения

Чести:	Депресия,
Нечести:	Безпокойство[1]

Нарушения на нервната система

Много чести:	Главоболие
Чести:	Хипогеузия (намален вкус)[2], агеузия (загуба на вкус)[2], замаяност
Нечести:	Парастезия, хипоестезия
С неизвестна честота:	Аносмия (липса на обоняние)

Нарушения на очите

Чести:	Зрително увреждане
С неизвестна честота:	Замъглено зрение, намалена зрителна острота

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести:	Шум в ушите
С неизвестна честота:	Хипоакузия, нарушения на слуха

Съдови нарушения

С неизвестна честота:	Васкулит

Стомашно-чревни нарушения

Много чести:	Подуване на корема, намален апетит, диспепсия, гадене, коремни болки, диария
С неизвестна честота:	Панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

Редки:	Сериозна чернодробна дисфункция, хепатит, жълтеница, холестаза, повишаване на чернодробните ензими

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести:	Леки кожни реакции (обрив, уртикария)
Нечести:	Реакция на фоточувствителност
Много редки:	Еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, остра генерализирана екзантемна пустулоза, токсичен кожен обрив, ексфолиативен дерматит, булозен дерматит, псориазис-подобни пристъпи или изостряне на псориазис, загуба на коса
С неизвестан честота:	Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много чести:	Артралгия, миалгия
С неизвестна честота:	Рабдомиолиза

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести:	Треска
Чести:	Умора
С неизвестна честота:	Грипоподобни симптоми



Изследвания
Нечести: Намаляване на теглото[3]
С неизвестна честота: Повишена кръвна креатинфосфокиназа

[1] Безпокойство и депресивни симптоми следствие на дисгеузия (състояние, което се характеризира с променен и извратен вкус)

[2] Хипогеузия (намален вкус), включваща агеузия (загуба на вкус), която обикновено отминава до няколко седмици след преустановяване на лечението с лекарствения продукт. Докладвани са изолирани случаи на продължителна хипогеузия.

[3] Загуба на тегло вследствие на дисгеузия.

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: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

В случай на предозиране се препоръчва елиминиране на активното 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: D01BA02

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 в клетъчната мембрана, 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, окосмената част на главата и ноктите, причинени от следните микроорганизми: *Trichophyton* (напр. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* и *Epidermophyton floccosum* и дрожди от рода *Candida* (напр. *C. albicans*) и *Malassezia*.

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

Микроорганизъм	МИК (µg/ml)
Trichophyton rubrum	0.001 – 0.15

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * ФИЛИАЛ * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Trichophyton mentagrophytes	0.0001 – 0.05
Trychophyton verrucosum	0.001 – 0.006
Trichophyton violaceum	0.001 – 0.1
Microsporum canis	0.0001 – 0.1
Epidermophyton floccosum	0.001 – 0.05

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

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%), но това не налага адаптиране на дозата.

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.

Тербинафин се подлага на бързо метаболизиране от CYP-изоензимната система, основно от CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 и CYP2C19. 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 зависими промени в плазмената концентрация на тербинафин в условията на стабилно състояние, но степента на елиминиране може да бъде намалена при пациенти с бъбречни или чернодробни нарушения, което да доведе до по-високи плазмени концентрации на лекарствения продукт.
Фармакологични проучвания с единични дози при пациенти с бъбречно заболяване (креатининов клирънс < 50 ml/min) или предшестващо чернодробно заболяване са показали, че клирънса на тербинафин може да се понижи с около 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 Американо/Канадски плацебо контролирани клинични проучвания (SFD301, SF5 и 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 негативна културална посявка. 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 недерматофити, се демонстрира подобна ефикасност срещу дерматофитите. Патогенната ролая на изолираните недерматофити при наличието на дерматофитна онихомикоза не е установена. Не е известно и тяхното клинично значение при едновременното наличие.
Резултатите от проучването при пациентите 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 онихомикоза е приблизително 10 месеца при първото проучване при пациенти с инфекция на ноктите на краката и 4 месеца при проучването при пациенти с инфекция 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 терапията с тербинафин, процентът на клиничния 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 е проведено в Съединените щати и Канада при деца с *Tinea capitis* инфекция, причинена от видове *Trichophyton* (SF0327C 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 е проведено 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 (SF0327C T202). Целта на изследването е да се определи безопасната и най-подходяща 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, > 40 kg: 250 mg, приемани веднъж дневно. И в двете проучвания тербинафин се понася много добре. Анализи на данните за ефикасност показват, че продължителност на лечението от 2 и 4 седмици осигурява добра ефикасност при *Tinea capitis*, причинена от видове *Trichophyton*. В проучването на инфекции, причинени от видовете *Microsporum*, няма значителна разлика в степента на пълно излекуване между групите с различна 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.

Гъбичнте инфекции на кожата (Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis) и инфекции на кожата, причинени от дрожди от рода Candida (напр. Candida albicans), където перорална 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 (SOR, 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 е ефикасността на перорално приложения тербинафин в края на терапията и по време на последвалото наблюдение.

Третото проучване (11-21 OR) 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%) цялостната ефикасност в края на лечението и по време на последвалото наблюдение при пациентите, 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 на ден за период от 4-6 седмици, показва статистически по-висока ефикасност в сравнение с плацебо и маркетирания 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 SF 00438, 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 лечението и 67% от пациентите, лекувани с тербинафин имат отрицателни резултати от микологичните тестове в края на последвалото наблюдение. Взимайки 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 и за нито един от пациентите на плацебо. При проучване 20OR, тербинафин показва висока ефективност от 88% излекувани пациенти по време на последвалото наблюдение след 6 седмична терапия, сравнено с 45% при пациентите 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. плацебо	13 15	4 2	64 0	89 0	54 0	62 0
6-7OR	4 седмично, двойно-сляпо, плацебо	Тербинафин 125 mg д.д. плацебо	33 34	8 6	97 29	97 36	85 12	91 12
11-21OR	6 седмично 125 mg д.д, двойно-сляпо, гризеофулвин	Тербинафин 125 mg д.д. Гризеофулвин 250 mg два пъти дневно	126 126	13 16	95 88	100 94	93 87	94 86
SF 00438	2 седмично, двойно-сляпо, плацебо	Тербинафин 125 mg д.д. плацебо	19 19	3 3	29 17	67 47	11 11	47 11
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 250 mg д.д	16 12	2 6	94 27	100 55	75 27	88 45

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

5.3 Предклинични данни за безопасност

Стойността на LD_{50} за тербинафин е над 4 g/kg за мишки и плъхове.
В резултат от продължителни изпитвания (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 са черен дроб и вероятно бъбреци.

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

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

Едно осем седмично проучване за перорална употреба при млади плъхове демонстрира NTEL нива 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 13х (м) и 6х (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 карциногенен потенциал.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Целулоза, микрокристална
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Хипромелоза
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

6.4 Специални условия на съхранение

Не се изискват специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки с PVC//PVDC/Al блистери - 7, 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 112 таблетки.
HDPE опаковка с LDPE капачка на винт - 50 или 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.
Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Genericon Pharma GmbH
Hafnerstrasse 211, 8054 Graz
Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20060727

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

Дата на първо разрешаване: 13.12.2006
Дата на последно подновяване: 06.02.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2026

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *