

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1 – Търговско наименование на лекарствения продукт за употреба № 11-16383/12.04.07
Mycofin® 250 / Микофин® 250

2 – Количествен и качествен състав:

Приложение към
 711/13.02.07

| Наименование на съставките | Количество лекарствено вещество в дозова единица |
|---|--|
| Активно вещество | |
| Terbinafine HCl (Еквивалентен на 250 mg Terbinafine) | 281.250 mg |

Всяка таблетка съдържа 281.250 mg Terbinafine HCl, който е еквивалентен на 250 mg Terbinafine. За помощните вещества вж. раздел 6.1. Списък на помощните вещества.

3 – Лекарствена форма:

Таблетки за перорално приложение.

4 – Клинични данни

4.1. Терапевтични показания:

- Онихомикоза (гъбична инфекция на ноктите) на пръстите на краката или на пръстите на ръцете, предизвикана от дерматофити (tinea unguium);
- Tinea capitis;
- Гъбични инфекции по кожата, за лечение на tinea corporis, tinea cruris и tinea pedis, когато пероралната терапия се счита за подходяща поради местоположението, тежестта или разпространението на гъбичната инфекция по кожата, причинена от Trichophyton (например T. rubrum, T. metagrophytes, T. verrucosum, T. violaceum), Microsporum canis и Epidermophyton floccosum;
- Инфекции на кожата, причинени от дрожди от вида Candida (напр. Candida albicans).

Забележка: За разлика от локалните форми на **Mycofin®**, пероралната форма не е ефикасна при Pityriasis versicolor.

4.2. Дозировка и начин на употреба:

Продължителността на лечението варира в зависимост от показанията и тежестта на инфекцията.

Възрастни:

250 mg веднъж дневно (1 таблетка **Mycofin® 250** дневно)



Препоръчителна продължителност на лечението:

| | |
|---|-------------------------------|
| Онихомикоза | 6 – 12 седмици (1 път дневно) |
| Онихомикоза по ръцете | 6 седмици (1 път дневно) |
| Онихомикоза по краката | 12 седмици (1 път дневно) |
| <i>Tinea capitis</i> | 4 – 6 седмици (1 път дневно) |
| <i>Tinea corporis; tinea cruris</i> | 2 – 4 седмици (1 път дневно) |
| <i>Tinea pedis</i> (между пръстите, плантарна/тип „мокасини“) | 2 – 6 седмици (1 път дневно) |
| <i>Candidiasis</i> /кожна кандидоза/ | 2 – 4 седмици (1 път дневно) |
| | |

Онихомикоза: При повечето пациенти терапевтичен успех се постига при продължителност на лечението между 6 и 12 седмици. Продължителност по-малка от 3 месеца може да се има предвид при пациенти с инфекция, засягаща ноктите на пръстите на ръцете, ноктите на пръстите на краката без нокътя на големия пръст или при по-млади пациенти. При лечението на инфекции на ноктите на краката 3 месеца обикновено са достатъчни, но при малък брой пациенти може да се наложи терапия в продължение на 6 месеца или повече. Лошото прорастване на нокътя през първите седмици на лечението може да покаже кои пациенти имат нужда от по-продължителна терапия. Пълно изчезване на признаците и симптомите на инфекцията може да не настъпи дори няколко седмици след микотичната терапия.

Приложение на Mycofin® 250 при деца:

При деца на възраст от 3 до 16 години под внимание се взема по-долната схема, съобразена с теглото:

| | |
|---------------------------------|----------------|
| Деца с телесно тегло 12 – 20 kg | 62.5 mg дневно |
| Деца с телесно тегло 20 – 40 kg | 125 mg дневно |
| Деца с телесно тегло > 40 kg | 250 mg дневно |

Приложение на Mycofin® 250 при пациенти в напреднала възраст:

Няма данни, които да показват, че пациентите в напреднала възраст се нуждаят от различна дозировка или, че при тях се наблюдават нежелани реакции, различни от тези при по-младите пациенти. При тази възрастова група трябва да се има предвид възможността от увреждане на чернодробната или бъбречната функция (вж. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

4.3. Противопоказания:

Mycofin® 250 е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към terbinafine или някое от помощните вещества на продукта.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:

Mycofin® 250 не се препоръчват при пациенти с хронично или активно чернодробно заболяване. Преди назначаване на **Mycofin® 250** е необходимо да се прецени наличието на предхождащо увреждане на черния дроб. Хепатотоксичност може да възникне при пациенти с или без предхождащо чернодробно заболяване. Преди лечението с **Mycofin® 250** се препоръчва изследване на серумните трансаминази (ALT и AST) при всички пациенти. Пациентите, приемащи **Mycofin® 250**, трябва да бъдат предупредени да информират лекуващия си лекар незабавно за всякакви симптоми на персистиращо гадене, анорексия, лесна умора, повръщане, абдоминални болки в дясното подребрие или жълтеница, потъмняване на урината или светли изпражнения. Пациентите с подобни симптоми трябва да преустановят пероралния прием на **terbinafine** и незабавно да се направи оценка на чернодробната им функция.

Редки случаи на чернодробна недостатъчност са наблюдавани при перорална употреба на **terbinafine hydrochloride** за лечение на онихомикоза при пациенти с или без предхождащо чернодробно заболяване. Терапията с **Mycofin® 250** трябва да бъде прекратена при поява на биохимични или клинични данни за увреждане на черния дроб.

При пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min) приложението на **Mycofin® 250** не е подробно проучено, поради това той трябва да се избягва.

При контролирани изследвания, след приложение на **terbinafine hydrochloride** са наблюдавани промени в оптичните лещи и ретината, но клиничното значение на тези находки не е изяснено.

Контролирани клинични проучвания показват преходно намаление на абсолютния брой на лимфоцитите. Клиничното значение на тези наблюдения не е изяснено. При пациенти с известен или suspekten имунодефицит, които приемат **Mycofin® 250** повече от 6 седмици, е необходимо да се проследи пълната кръвна картина.

Описани са изолирани случаи на тежка неутропения. Тя е претърпяла обратно развитие при спирането на **terbinafine**, с или без поддържаща терапия. При поява на клинични признаци или симптоми, предполагащи развитие на вторична инфекция, е необходимо да се изследва пълната кръвна картина. Ако броят на неутрофилите е ≤ 1000 клетки /mm², приложението на **Mycofin® 250** трябва да се преустанови и да се започне поддържаща терапия.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия:

Ефект на **terbinafine** върху други лекарствени продукти

Според резултатите от проучванията *in vitro* с човешки чернодробни микросоми, **terbinafine** не подтиква метаболизма на толбутамин, етинилестрадиола, етоксикумарина и циклоспорина.

Изследванията *in vivo* показват, че **terbinafine** е инхибитор на CYP450 2D6 изозим. Съвместното приложение на **Mycofin® 250** с медикаменти, които се метаболизират предимно от CYP450 2D6 изозима (например трициклични антидепресанти, селективни инхибитори на обратното захващане на



серотонина, бета-блокери и инхибитори на моноамин оксидазата тип В) трябва да се извършва с внимателно проследяване и изисква намаление на дозата на 2D6 метаболизиращия се медикамент.

Проучванията, проведени *in vivo* със здрави доброволци показват, че *terbinafine* не оказва ефект върху клирънса на антипирина и дигоксина. *Terbinafine* намалява клирънса на кафеина с 19%.

Terbinafine увеличава клирънса на циклоспорина с 15%.

Има отделни съобщения за увеличение или намаление на протромбиновото време при пациенти, които приемат *terbinafine* през устата заедно с варфарин, но причинна връзка между *terbinafine* и тези промени не е установена.

Ефект на други лекарствени продукти върху *terbinafine*

Cimetidine (инхибитор на CYP450 ензима) понижава клирънса на *terbinafine* с 33%.

Rifampin (индуктор на CYP450 ензима) повишава клирънса на *terbinafine* с 100%.

Клирънсът на *terbinafine* не се повлиява от циклоспорин.

Наличните клинични проучвания не дават адекватна информация за лекарствено взаимодействие със следните класове медикаменти: орални контрацептиви, хормонално заместителна терапия, лекарства понижаващи кръвната захар, теофилини, фенитоини, тиазидни диуретици и блокери на бавните калциеви канали.

4.6. Бременност и кърмене:

Бременност категория В. Проучванията върху животни за токсичност върху плода и въздействие върху фертилитета показват, че няма данни за нарушен фертилитет или увреждане за плода, вследствие на приложението на *terbinafine*. Поради ограниченият клиничен опит при бременни **Mycofin® 250** не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаите, когато потенциалните предимства за майката превишават възможните рискове за плода. *Terbinafine* се екскретира в кърмата, затова при кърмещи жени не се препоръчва перорално лечение с **Mycofin® 250**.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини:

Няма данни **Mycofin® 250** да повлиява способността за шофиране и работа с машини:

4.8. Нежелани лекарствени реакции:

Обикновено **Mycofin® 250** се понасят добре. Страничните ефекти са леки до средно изразени и преходни.

Нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота според следната класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), в това число и отделни случаи.



Нарушения на кръвоносната и лимфната системи (много редки):

неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система (**много редки**): анафилактични реакции (включително ангиоедем), кожен и системен лупус еритематозус.

Нервна система:

Чести – главоболие.

Нечести – нарушения във вкуса, включително загуба на вкуса, които най-често се възстановяват няколко седмици след спиране на лекарството.

Гастроинтестинални нарушения (много чести): гастро-интестиналните симптоми (нарушено храносмилане, чувство на ситост, загуба на апетит, гадене, лека коремна болка, диария).

Хепато-билиарни смущения (редки): хепатобилиарна дисфункция (предимно холестатична по природа), включително много редки случаи на сериозна чернодробна недостатъчност (някои с фатален изход или изискващи чернодробна трансплантация).

Кожа:

Много чести: алергични реакции на кожата (обрив, уртикария).

Много редки: сериозни кожни реакции (включително синдрома на Stevens-Johnson), косопад.

Мускулно-скелетна система (много чести): мускулно-скелетни реакции (артралгия, миалгия).

4.9. Предозирание:

Наблюдавани са няколко случая на предозирание (до 5 g), при които са настъпили главоболие, повръщане, епигастрална болка и виене на свят.

Препоръчителното лечение при предозирание се състои в елиминиране на лекарствения продукт, първоначално чрез прием на активен въглен и при необходимост - поддържаща терапия.

5 – Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични данни:

Фармакотерапевтична група: Перорално противогъбично средство.

ATC код: D01 B A02

Terbinafine е синтетичен дериват на алиламина с широк противогъбичен спектър на действие. Terbinafine действа чрез инхибиране на сквален епоксидазата, като по този начин блокира биосинтезата на ергостерола (есенциален компонент на гъбичната клетъчна мембрана). Terbinafine оказва своя фунгициден ефект чрез натрупване на сквален в гъбичната клетка, в резултат на което тя умира. Тъй като сквален епоксидазата не спада към групата на цитохром P-450, terbinafine не инхибира никой елемент на тази ензимна система.

In vitro, при бозайниците сквален епоксидазата се инхибира само при по-висока концентрация (4000 пъти), отколкото е необходима за подтискане на дерматофитния ензим, което показва, че terbinafine има широк терапевтичен спектър. Никой от метаболитите не притежава подобна на terbinafine антигъбична активност.



5.2. Фармакокинетични данни:

След перорално приложение terbinafine се абсорбира добре (>70%) и бионаличността на terbinafine от Mycofin® 250 таблетки, като резултат от first-pass метаболизма е приблизително 40%. Пикова плазмена концентрация от 1 µg/ml се постига в рамките на 2 часа след единична доза от 250 mg; AUC (площ под кривата) е приблизително 4.56 µg.h/ml. Увеличение на AUC на terbinafine по-малко от 20% се наблюдава, когато Mycofin® 250 се приема с храна. Не са наблюдавани клинично значими възрастово-зависими промени в steady-state плазмените концентрации на terbinafine. При пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс \leq 50 ml/min) или чернодробна цироза, клирънсът на terbinafine се намалява с около 50% в сравнение с този при здрави доброволци. При клинични проучвания върху кръвните нива на terbinafine не са наблюдавани ефекти, свързани с пола. В плазмата terbinafine е свързан в повече от 99% с плазмените белтъци, като няма специфични места на свързване. В сравнение с приложението на единична доза, в състояние на steady-state пиковата концентрация на terbinafine е с 25% по-висока и плазмената AUC се увеличава с фактор 2.5; увеличението на плазмената AUC отговаря на ефективен полуживот от около 36 часа. Terbinafine се разпределя в масната тъкан и кожата. Терминалното време на полуживот 200 – 400 часа може да даде представа за бавната елиминация на terbinafine от тъкани като кожа и масти. Преди екскреция terbinafine екстензивно се метаболизира. Приблизително 70% от приетата доза се елиминира чрез урината.

5.3. Предклинични данни за безопасност:

Предклиничните данни за безопасност не показват съществени рискове от употреба на terbinafine при хора.

6 – Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества:

| Наименование на помощните вещества | Количество лекарствено вещество в дозова единица |
|---|--|
| Hydroxypropyl methyl cellulose 15 cp (Methocel E-15 LV) | 7,98 mg |
| Croscarmellose sodium (ac-di-sol) | 11.70 mg |
| Microcrystalline cellulose PH 101 | 34.65 mg |
| Microcrystalline cellulose PH 102 | 50.52 mg |
| Colloidal silicone dioxide | 1.95 mg |



| | |
|--------------------|---------|
| (Aerosil 200) | |
| | |
| Magnesium stearate | 1.95 mg |
| | |
| Пречистена вода | |
| | |

6.2. Физико – химична несъвместимост:

Няма.

6.3. Срок на годност:

2 години

6.4. Специални условия за съхранение:

Не се изискват специални условия на съхранение.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се пази от светлина и влага.

6.5. Данни за опаковката:

PVC-PE-PVDC/Al блистер

6.6. Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използвания лекарствен продукт или отпадъчни материали от него:

Няма специални изисквания

7– Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

НОБЕЛ ФАРМА ООД

Бул. Симеоновско шосе № 24

София 1700, България

8 – Име и адрес на производителя:

NOBELFARMA İLAC SANAYII ve TICARET A.S.

Sancaklar Koyu 81100 /DUZCE Turkiye

9 – Регистрационен номер на лекарствения продукт:

