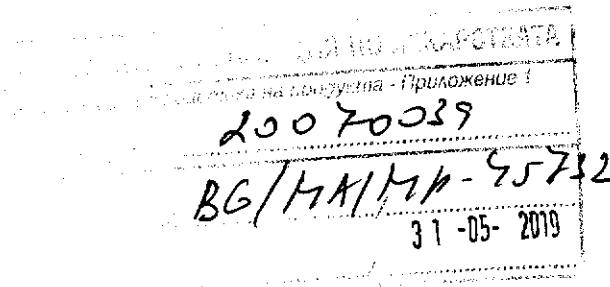


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фунгофин 250 mg таблетки
Fungofin 250 mg tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа тербинафинов хидрохлорид (*terbinafine hydrochloride*) еквивалентен на 250 mg тербинафин (*terbinafine*)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.
Кръгли, бели таблетки, с делителна черта от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Фунгофин е показан за лечение на:

- 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*, *tinea pedis**
Инфекции на кожата, причинени от дрожди от вида *Candida* (напр. *Candida albicans*).

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Педиатрична популация

Няма данни за приложението при деца под 2 годишна възраст (обикновено <12 kg).

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 веднъж дневно
Деца с телесно тегло 20 – 40 kg	125 mg веднъж дневно
Деца с телесно тегло > 40 kg	250 mg веднъж дневно

Възрастни

250 mg веднъж дневно.

Препоръчителна продължителност на лечението:

Онихомикоза	6 – 12 седмици (1 път дневно)
Онихомикоза по ноктите на ръцете	6 седмици (1 път дневно)
Онихомикоза по ноктите на краката	12 седмици (1 път дневно)



Tinea capitis (развива се предимно при деца)	4 седмици (1 път дневно)
Tinea corporis, cruris	2 – 4 седмици (1 път дневно)
Tinea pedis (между пръстите, плантарна/тип „мокасини“)	2 – 6 седмици (1 път дневно)
Candidiasis /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 нокъта 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 нокъта 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 Фунгофин 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.точка 4.4).

Приложение на Фунгофин при пациенти с чернодробно увреждане

Не се препоръчва употребата на Фунгофин таблетки при пациенти с хронично или активно чернодробно заболяване (вж.точка 4.4).

Приложение на Фунгофин при пациенти с бъбречно увреждане

Няма достатъчно данни за употребата на Фунгофин таблетки при пациенти с бъбречно увреждане, затова не се препоръчва употребата на този лекарствен продукт при тази група пациенти (вж.точка 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Фунгофин таблетки се приема перорално с вода. Преоръчително е таблетките да се приемат на гладно или след хранене по едно и също време.

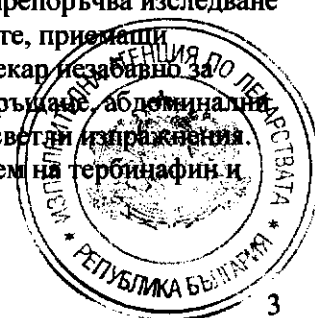
4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество - тербинафин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробна функция

Фунгофин не се препоръчва при пациенти с хронично или активно чернодробно заболяване. Преди назначаване на Фунгофин е необходимо да се прецени наличието на предхождащо увреждане на черния дроб. Хепатотоксичност може да възникне и при пациенти без предхождащо чернодробно заболяване. Преди лечението с Фунгофин се препоръчва изследване на серумните трансаминази (ALT и AST) при всички пациенти. Пациентите, приемащи Фунгофин, трябва да бъдат предупреждени 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 тербинафин и незабавно да се направи оценка на чернодробната им функция.



Редки случаи на чернодробна недостатъчност са наблюдавани при перорална употреба на тербинафин хидрохлорид за лечение на онихомикоза при пациенти с или без предхождащо чернодробно заболяване. Терапията с Фунгофин трябва да бъде прекратена при поява на биохимични или клинични данни за увреждане на черния дроб.

Бъбречна функция

Приложението на Фунгофин при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс $\leq$ 50 ml/min или серумен креатинин над 300 μ mol/l) не е подробно проучено и поради тази причина не се препоръчва.

Хематологични ефекти

Контролирани клинични проучвания показват преходно намаление на абсолютния брой на лимфоцитите. Клиничното значение на тези наблюдения не е изяснено. При пациенти с известен или суспектен имунодефицит, които приемат Фунгофин 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 тербинафин, 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 $\leq$ 1000 клетки /mm², приложението на Фунгофин трябва да се преустанови и да се започне поддържаща терапия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на тербинафин върху други лекарствени продукти

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

Кофеин

Тербинафин намалява клирънса на приложения интравенозно кофеин с 19%.

Лекарства, метаболизиращи главно чрез CYP 2D6

Резултатите от проучвания *in vitro* и *in vivo* показват, че тербинафин потиска медирания през CYP 2D6 метаболизъм. Тези резултати имат клинично значение при вещества, които се метаболизират предимно през този ензим, например трициклически антидепресанти (ТА), селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), бета-блокери, антиаритмични инхибитори (вкл. Клас 1A, 1B, 1C) и моноаминооксидазни инхибитори (MAO-B инхибитори) тип B, и ако те имат малък терапевтичен прозорец (вж. точка 4.4).

Тербинафин понижава клирънса на дезипрамин с 82%.

Проучванията проведени със здрави доброволци, характеризиращи се като бързи метаболитатори на декстрометорфан (антитусивно лекарство и пробен субстрат за CYP 2D6) показват, че тербинафин повишава метаболитното съотношение декстрометорфан/декстрофан в урината средно от 16 до 97 пъти. По този начин, тербинафин може да превърне бързите CYP 2D6 метаболитатори в бавни метаболитатори.

При проучванията проведени *in vitro* и със здрави доброволци, тербинафин показва пренебрежим потенциал на 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, метаболизиращи чрез CYP 2D6.

Тербинафин не оказва влияние върху клирънса на антипирин и дигоксин.

Тербинафин не оказва влияние върху клирънса на флуконазол.

Няма клинично значимо взаимодействие между тербинафин и едновременно приложение с котримоксазол, зидовудин или теофилин.



Тербинафин може да понижи ефекта или плазмената концентрация на циклоспорините, като повишава клирънса на циклоспорина с 15%.

Ефект на други лекарствени продукти върху тербинафин

Плазменият клирънс на тербинафин може да се ускори от лекарства, които индуцират метаболизма на P450 ензима и може да се инхибира от лекарства, които инхибират метаболизма на P450. Когато се налага едновременно прием на тербинафин и тези лекарства, може да се наложи дозата на Фунгофин да се коригира.

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

Циметидин понижава клирънса на тербинафин с 33%.

Флуконазол повишава C_{max} и AUC на тербинафин съответно с 52% и 69%, поради инхибиране на двата ензима CYP 2C9 и CYP 3A4. Подобно увеличаване на експозицията може да се появи, когато други лекарства, които инхибират CYP 2C9 и CYP 3A4, като кенконазол и амиодарон се прилагат едновременно с тербинафин.

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

Рифампицин (индуктор на P450 ензима) повишава клирънса на тербинафин с 100%.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Липсва релевантна информация за влияние върху фертилитета при хора. Проучванията на фертилитета при плъхове не показват неблагоприятни въздействия върху фертилитета или репродуктивната им способност.

Бременност

Проучванията върху животни за токсичност върху плода и въздействие върху фертилитета не предполагат поява на нежелани реакции. Поради твърде ограничения клиничен опит при бременни, Фунгофин не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаите, когато потенциалните предимства за майката превишават възможните рискове за плода.

Кърмене

Тербинафин се екскретира в кърмата, затова при кърмещи жени не се препоръчва перорално лечение с Фунгофин.

Жени с детероден потенциал

Някои случаи на нередовен менструален цикъл са били докладвани при пациенти, приемащи Фунгофин 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.

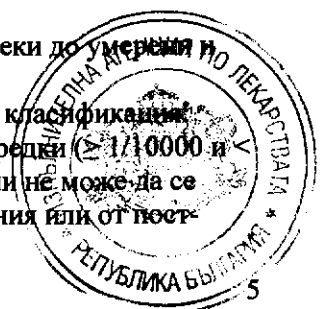
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за ефектите на Фунгофин върху способността за шофиране и работа с машини. Пациенти, при които се появява замаяност трябва да избягват шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обикновено Фунгофин таблетки се понася добре. Нежеланите реакции са леки до умерени 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 ($< 1/10000$), с неизвестна честота (при наличните данни не може да се направи оценка). Нежеланите лекарствени реакции от клиничните проучвания или от пост-



маркетинговия период са изброени съгласно MedDRA класификацията по системно-органични класове.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: анемия

Много редки: неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, панцитопения

Нарушения на имунната система

Много редки: анафилактични реакции (включително ангиоедем), кожен и системен лупус еритематодес

Психични нарушения

Чести: депресия

Нечести: безпокойство

Нарушения на нервната система

Много чести: главоболие

Чести: дисгеузия, включително агеузия, замаяност

Нечести: парестезия, хипоестезия

Нарушения на очите

Чести: зрително увреждане

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: шум в ушите

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гастро-интестинални симптоми (подуване на стомаха, намален апетит, диспепсия, гадене, лека коремна болка, диария)

Хепато-билиарни нарушения

Редки: чернодробно увреждане, хепатит, жълтеница, холестаза, повишение на чернодробните ензими

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: обрив, уртикария

Нечести: реакция на фоточувствителност

Много редки: синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, остра генерализирана екзантемна пустулоза, еритема мултиформе, токсичен кожен обрив, ексфолиативен дерматит, булозен дерматит. Псориазис-подобни пристъпи и изостряне на псориазис

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много чести: мускулно-скелетни реакции (артралгия, миалгия)

Общи нарушения и ефекти на мястото на мястото на приложение

Чести: умора

Нечести: треска

Изследвания

Нечести: намаляване на теглото

От пост-маркетингови спонтанни доклади и литературни данни са установени следните нежелани лекарствени реакции.

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



Нарушения на нервната система: загуба на обонянието, включваща постоянна аносмия, 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

Общи нарушения и ефекти на мястото на мястото на приложение: грипозни 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. Нежеланите реакции може да бъдат съобщени директно на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):

БЪЛГАРИЯ, София 1303, ул. Дамян Груев 8

Тел. +359 2 8903555

ел. поща: bda@bda.bg

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

Препоръчителното лечение при предозиране се състои в елиминиране на лекарствения продукт, първоначално чрез прием на активен въглен и при необходимост – симптоматично поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Перорални противогъбични средства.

АТС код: D01BA02

Механизъм на действие

Тербинафин е алиламин с широк противогъбичен спектър на действие срещу гъбични патогени по кожата, окосмената част на главата и ноктите, включително 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 *Pityrosporum*. В ниски концентрации тербинафин има фунгициден ефект срещу дерматофити, плесени и някои диморфни гъби. Действието му спрямо дрождите е фунгицидно или фунгистатично в зависимост от вида им.

Тербинафин специфично повлиява ранната фаза на биосинтезата на стероли при гъбичките. Това води до дефицит на ергостерол и до интрацелуларно натрупване на сквален, в резултат на което гъбичната клетка умира. Тербинафин действа чрез инхибиране на сквален епоксидазата в клетъчната мембрана на гъбичките. Ензимът сквален-епоксидаза не спада към групата на цитохром Р-450, тербинафин не инхибира никой елемент на тази ензимна система.

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



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение тербинафин се абсорбира добре (>70%) и бионаличността на тербинафин от Фунгофин таблетки, като резултат от first-pass метаболизма е приблизително 50%. Пикова плазмена концентрация от 1,3 µg/ml се постига в рамките на 1,5 часа след единична перорална доза от 250 mg. Бионаличността на тербинафин се повлиява умерено от приема на храна (увеличаване на AUC по-малко от 20%), но това не налага адаптиране на дозата. В стабилно състояние (70% бионаличност се постига за приблизително 28 дни), в сравнение с приложението на единична доза, пиковата концентрация на тербинафин е с 25% по-висока и плазмената AUC се увеличава с фактор 2.3. От повишаването на AUC може да се изчисли ефективен полуживот от около 30 часа.

Продължителното вземане на кръвни проби след многократно приложена доза, показва трифазно елиминиране с терминален полуживот от приблизително 16,5 дни.

Разпределение

Тербинафин се свързва във висока степен с плазмените протеини (99%). Той бързо дифундира през дермата и се натрупва в липофилния стратум корнеум. Тербинафин се секретира също и себума, като по този начин се осигурява висока концентрация в космения фоликул, косъма и богатата на себум кожа. Има доказателства, че тербинафин се разпределя в нокътната плочка през първите няколко седмици след започване на терапия.

Биотрансформация

Тербинафин се метаболизира бързо и в голяма степен през минимум 7 изоензима от CYP суперфамилията, като с основно значение са CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 и CYP2C19. След биотрансформацията се образуват метаболити, без антимикотична активност, които се екскретират основно в урината. Крайният елиминационен полуживот е 17 часа. Няма данни за кумулиране.

Елиминиране

Не са наблюдавани възрастово зависими промени в плазмената концентрация на Фунгофин 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 или предшествашо чернодробно заболяване са показали, че клирънса на Фунгофин може да се понижи с 50%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В дългосрочни проучвания (до 1 година) при плъхове и кучета не са наблюдавани изразени токсични ефекти и при двата животински вида, при перорални дози до 100 mg/kg дневно. При високи перорални дози, като потенциални таргетни органи са идентифицирани черния дроб и бъбреците.

В двугодишно проучване за карциногенност при мишки не са наблюдавани неопластични или други аномалии, които може да се свържат с проведеното лечение. Пероралната доза, която е прилагана е била до 130 mg/kg телесно тегло дневно при мъжките екземпляри и 156 mg/kg телесно тегло дневно при женските. В друго двугодишно проучване за канцерогенност при плъхове е наблюдавана повишена честота на чернодробните тумори при мъжките екземпляри при най-високите използвани перорални дози от 69 mg/kg телесно тегло дневно. Тези промени са видово специфични при плъхове, защото не са наблюдавани в проучванията за канцерогенност при мишки и в други проучвания при мишки, кучета или маймуни.

По време на проучвания с висока доза перорално приложен тербинафин при маймуни, са наблюдавани нарушения в симетрията на пречупване в ретината (NOAEL 50 mg/kg). Тези



нарушения са свързани с наличието на метаболит на тербинафин в очните тъкани и са отзвучали след спиране на лекарството. Те не се свързват 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 повишаване на теглото на черния дроб. При съзряващи кучета и ≥ 100 mg/kg дневно са наблюдавани белези на нарушения на централната нервна система включително единични епизоди на гърчове при отделни животни.

Генотоксичните тестове *in vivo* и *in vitro* не демонстрират доказателства за мутагенен или кластогенен потенциал.

Не са наблюдавани нежелани реакции върху параметрите на фертилитета и репродуктивната функция в проучвания при плъхове и зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хипромелоза
Кроскармелоза натрий
Микрокристална целулоза
Силициев диоксид колоиден, безводен
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
Да се съхранява под 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.
Да се пази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PE/PVDC/AL блистер.
Един блистер съдържа 14 броя таблетки.
Размери на опаковките: 14 или 28 броя филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД
Околовръстен път № 36
София 1415, България



тел.: +359 2 962 62 80
факс: +359 2 962 90 36
ел.поща: info@nobelpharma.bg

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20070039

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

12.04.2007

09.05.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2019

