

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ATIFAN® tablets 125 mg /АТИФАН таблетки 125 мг
 ATIFAN® tablets 250 mg /АТИФАН таблетки 250 мг

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	11-9754/11-9755 18.10.04
661/21.09.04	<i>Мелев</i>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка съдържа 125 mg terbinafine под формата на terbinafine hydrochloride.
 1 таблетка съдържа 250 mg terbinafine под формата на terbinafine hydrochloride.
 За помощните вещества, виж б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.
 Atifan таблетки 125 mg: бели, кръгли таблетки, с делителна черта от едната страна.
 Atifan таблетки 250 mg: бели, кръгли таблетки, с делителна черта от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Atifan се използва за лечение на:

- микотични инфекции на ноктите (онихомикоза), причинени от дерматофити,
- микотични инфекции на скалпа (tinea capitis),
- микотични инфекции на кожата, предизвикани от дерматофити (tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis) и кожни инфекции, причинени от дрожди от рода *Candida* (напр. *Candida albicans*), когато е необходимо перорално лечение с оглед на мястото и тежестта на инфекцията.

4.2. Дозировка и метод на приложение

Възрастни
 250 mg (1 таблетка) веднъж дневно.
 Приложение при пациенти в напреднала възраст: Няма данни, които да предполагат, че пациентите в напреднала възраст се нуждаят от друга дозировка или че нежеланите реакции при тях се различават от тези при по-млади пациенти. При приложение на таблетната форма при тези пациенти трябва да се отчита възможността за нарушена чернодробна или бъбречна функции.

Деца: Няма данни за приложение при деца под 2 годишна възраст (обикновено под 12 kg)

Телесно тегло на детето	Доза
От 12 до 20 kg	62.5 mg (½ таблетка от 125 mg) веднъж дневно
От 20 до 40 kg	125 mg (1 таблетка от 125 mg) веднъж дневно
Над 40 kg	250 mg (2 таблетки от 125 mg) веднъж дневно

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

Заболяване	Продължителност на лечение
Кожни инфекции	
tinea pedis (интердигитална и плантарна форма)	2 до 6 седмици
tinea corporis и tinea cruris	2 до 4 седмици



candidiasis cutanea	2 до 4 седмици
Признаците на инфекцията понякога може да изчезнат няколко седмици след преустановяване на лечението с terbinafine.	
Инфекции на косата и скалпа	
tinea capitis	4 седмици
Tinea capitis е главно инфекция при деца.	
Онихомикоза	6 до 12 седмици
Инфекции на ръцете и краката с изключение на ноктите на краката	6 седмици
Инфекции на ноктите на краката	12 седмици
Пациентите, чиито нокти растат бавно, се нуждаят от продължително лечение (над 3 месеца). Клиничен ефект може да се наблюдава няколко месеца след преустановяване на терапията, в зависимост от времето, необходимо за регенерация на тъканите на ноктите.	

4.3 Противопоказания

Лекарството не трябва да се дава на пациенти, свръхчувствителни към terbinafine или към други съставки на продукта.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Фармакологични проучвания с единични дози при пациенти с предшестващи чернодробни заболявания са показали, че клирънс може да се редуцира с 50%. Приложението на terbinafine при пациенти с остро или хронично бъбречно заболяване не е проучвано в клинични изпитвания, и следователно не може да бъде препоръчвано. При поява на признаци на чернодробно заболяване (продължително необяснимо гадене, повръщане, коремна болка, липса на апетит, умора, жълтеница, потъмняване на урината или светли изпражнения, сърбеж) е необходимо да се установи причината за тях и, при нужда, да се преустанови лечението.

На пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс под 50 ml/min или серумен креатинин над 300 mmol/l) трябва да се дава само половината от обичайната доза.

Специално внимание е необходимо при пациенти с псориазис, тъй като по време на лечение с terbinafine са били описани някои случаи на обостряне на заболяването.

Няма нужда да се коригира дозата при пациенти в напреднала възраст, въпреки че трябва да се има предвид рискът от намалена чернодробна и бъбречна функция.

Деца над 2-годишна възраст понасят лекарството добре.

За разлика от локалните форми на terbinafine, пероралната форма не е ефективна при pityriasis versicolor.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Terbinafine няма значим ефект върху активността на чернодробните ензими от групата на P450. Поради това той не повлиява метаболизма на лекарствата, които се метаболизират чрез тази ензимна система (cyclosporine, terfenadine, diazepam, tolbutamide, орални контрацептиви). Има съобщения за нередовно маточно кръвотечение при жени, получаващи terbinafine едновременно с орални контрацептиви, въпреки че те не са били по-често отколкото при жените, които са приемали само орални контрацептиви. Изследванията in vitro са показали, че terbinafine инхибира само метаболизма, медиран от чернодробните ензими CYP2D6,

поради това той намалява екскрецията на лекарства, метаболизирани от тези ензими (трициклични антидепресанти, β -блокери, селективни инхибитори на захващането на серотонина и инхибитори на моноамино оксидазата тип В).

Едновременното приложение на *terbinafine* и ензимни индуктори като *rifampicin*, намалява серумните концентрации на *terbinafine*. Едновременното приложение на *terbinafine* и лекарства, инхибиращи чернодробните ензими Р450 като *cimetidine*, води до повишение на серумните концентрации на *terbinafine*. Ако едновременното приложение на споменатите лекарства не може да се избегне, дозата на *terbinafine* трябва да се коригира.

4.6 Бременност и кърмене

Предклиничните изследвания върху животни не са показали ембриотоксичен ефект на *terbinafine*. Има много малко клинични данни от употребата му по време на бременност и поради това *terbinafine* трябва да се използва по време на бременност само когато потенциалната полза за майката надхвърля потенциалния риск за плода (клас В за приложение при бременност според FDA).

Terbinafine се екскретира в кърмата и поради това приложението му по време на кърмене не се препоръчва.

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Няма съобщения за влияние на *terbinafine* върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани ефекти

Обикновено лекарството се понася добре. Нежеланите ефекти са леки до умерени и преходни.

Най-честите нежелани ефекти включват стомашно-чревни симптоми (метеоризъм, загуба на апетит, диспепсия, гадене, коремна болка, диария). Може да се появят и кожни реакции на свръхчувствителност (кожен обрив, уртикария), главоболие и мускулно-скелетни нежелани ефекти (артралгия, миалгия).

Може да възникнат също и нарушения на вкуса и дори загуба на вкус. Загубата на вкуса е преходна и той се възстановява до няколко седмици след преустановяване на лечението с *Atifan*.

Има редки съобщения за нарушение на чернодробната и жлъчната функция, включително и много редки случаи на чернодробна недостатъчност. (виж също и Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Много рядко се появяват нежелани ефекти като сериозни кожни реакции (синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза), фотосенсибилизация и ангионевротичен оток. Прогресирането на кожните обриви изисква прекъсване на лечението с лекарството.

В отделни случаи се съобщава за неутропения, агранулоцитоза и тромбоцитопения.

Има някои съобщения за косопад, но не е установена връзка с приложението на *terbinafine*.

4.9 Предозиране

Досега са съобщени само няколко случая на предозиране; пациенти, които са погълнали до 5 g *terbinafine* се оплаквали от главоболие, гадене, коремна болка и замаяване.

В случай на поглъщане на голям брой таблетки се препоръчва приемането на активизиран въглен и, при нужда, се започва симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Според Анатоомо-терапевтичната класификация terbinafine се класифицира в група D01BA02 (системни антимикотични лекарства).

5.1. Фармакодинамични свойства

Terbinafine е синтетичен алиламин с широк антимикотичен спектър. Той е активен срещу дерматофити от рода *Trichophyton* (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum* (напр. *M. canis*) и *Epidermophyton floccosum*, срещу дрожди от рода *Candida* (напр. *C. albicans*) и срещу *Pityrosporum orbiculare*. Ниските дози имат фунгицидно действие срещу дерматофити, плесени и срещу някои диморфни гъбички. Действието му при дрождите е фунгицидно или фунгистатично в зависимост от видовете

Terbinafine повлиява ранните фази на биосинтеза на фунгалния стерол, ergosterol - жизнено важен компонент от мембраните на микотичната клетка. Като неконкурентен инхибитор на скваленовата епоксидаза във фунгалната клетъчна мембрана, terbinafine превръща сквалена в скваленов епоксид. Това води до липса на ergosterol и до интрацелуларно натрупване на сквален, в резултат на което клетката на причинителя загива. Terbinafine действа чрез инхибиране на сквален епоксидазата в клетъчната стена на гъбичките. При перорално приложение лекарственото вещество се концентрира в кожата, косата и ноктите в нива, осигуряващи фунгицидната му активност.

5.2. Фармакокинетични свойства

След перорално приложение terbinafine се резорбира добре; 80 % от лекарството се резорбира; резорбцията не се повлиява от храна. Голямо количество (99%) от лекарството се свързва със серумните протеини и липопротеини. То има голям обем на разпределение (1000 l). Биологичното му време на полуелиминиране при здрави доброволци е 11 до 17 часа.

Пътят на метаболизирание на terbinafine е конюгация или оксидиране. Той се метаболизира до 15 неактивни метаболита. Оксидираните метаболити или конюгати се елиминират предимно през бъбреците.

Фармакокинетичните проучвания при хора в напреднала възраст, включително пациенти на възраст от 67 до 73 години, са показали същата фармакокинетика като наблюдаваната при по-младата популация. Биологичното време на полуелиминиране на terbinafine и времето на елиминиране на неговите метаболити са удължени при пациенти с увредена бъбречна и чернодробна функция.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания върху плъхове и кучета, на които е прилаган перорално terbinafine 100 mg/kg телесно тегло в продължение на до една година, не са показали токсични ефекти. При изключително високи дози таргетните органи на възможно увреждане са били бъбреците и черният дроб.

При едно 2-годишно предклинично проучване на канцерогенността върху мъжки мишки, получавали перорални дози от 130 mg/kg и женски мишки, получавали 156 mg/kg телесно тегло, не са наблюдавани неоплазми или някакви други аномалии. При друго 2-годишно проучване на канцерогенността на плъхове са въведени 60 mg/kg телесно тегло terbinafine дневно. Рискът от вероятно възникване на чернодробни неоплазми е бил увеличен. Установено е, че растежът на туморите е свързан с отделния вид животни.

При предклинични изследвания на маймуни, получавали високи дози от terbinafine, които не са предизвикали токсични ефекти, т.е. 50 mg/kg телесно тегло, е

наблюдавана неправилна рефракция в ретината. Промените са били причинени от наличието на метаболити на terbinafine в очната тъкан; те са изчезнали при преустановяване приложението на лекарството. Те не са били свързани с хистологични промени.

Проучванията *in vitro* и *in vivo* не са показали мутагенен или кластогенен ефект. Terbinafine не е генотоксичен. Предклиничните изпитвания върху зайци и плъхове не са показали вредни ефекти върху фертилността и репродукцията.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, cross-carmellose sodium, povidone, colloidal anhydrous silica, talc, magnesium stearate.

6.2. Несъвместимости

Няма известни.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява при температура до 25°C.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, PVC/PVDC фолио): 14 и 28 таблетки от 125 mg

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, PVC/PVDC фолио): 14 и 28 таблетки от 250 mg

6.6. Указания за употреба и работа с продукта

Не е приложимо.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПОСЛЕДНО ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ

6 декември, 2002 г.