

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LAMISIL® 250 mg tablets/ ЛАМИЗИЛ® 250 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарственото вещество е terbinafine hydrochloride.

Таблетки (с делителна черта) 250 mg

Всяка таблетка съдържа 250 mg тербинафин като хидрохлорид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за перорално приложение.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Онихомикоза (гъбична инфекция на ноктите) предизвикана от дерматофити.
- Tinea capitis.
- Гъбични инфекции по кожата, за лечение на tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis* и инфекции на кожата причинени от микроорганизми от рода Candida (напр. Candida albicans), когато пероралната терапия се счита за подходяща според локализацията, тежестта и разпространението на инфекцията.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Продължителността на лечението варира според индикациите и тежестта на инфекцията.

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

Възрастни

250 mg веднъж дневно.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНОТО ДЕЛСТВО
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 3342, 31.10.08
Одобрено: 22/10.09.08



Кожни инфекции

Препоръчителна продължителност на лечението:

- Tinea pedis (интердигитална, плантарна/тип “мокасини”): 2 до 6 седмици
- Tinea corporis, cruris: 2 до 4 седмици
- Кожна кандидоза: 2 до 4 седмици

Пълното изчистване на симптомите на инфекцията може да настъпи едва няколко седмици след микологичната терапия.

Инфекции по окосмената част на главата

Препоръчителна продължителност на лечението:

- Tinea capitis: 4 седмици

Tinea capitis се развива предимно при деца.

Онихомикоза

При повечето пациенти терапевтичен успех се постига при продължителност на лечението 6 – 12 седмици.

Онихомикоза по ръцете

В повечето случаи е достатъчен терапевтичен курс от 6 седмици.

Онихомикоза по краката

В повечето случаи е достатъчен терапевтичен курс от 12 седмици.

При някои пациенти с нарушен растеж на нокътя може да се наложи по-продължително лечение. Оптималният клиничен ефект се проявява няколко месеца след постигане на микологично излекуване и преустановяване на лечението. Това е свързано с времето, необходимо за израстване на здрава нокътна плочка.

Допълнителна информация за специални групи пациенти

Приложение на LAMISIL® при пациенти с чернодробно увреждане

Не се препоръчва употребата на LAMISIL® таблетки при пациенти с хронично или активно чернодробно заболяване (вж. 4.4 “Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба”).

Приложение на LAMISIL® при пациенти с бъбречно увреждане

Употребата на LAMISIL® таблетки не е проучена адекватно при пациенти с бъбречно увреждане и по тази причина не се препоръчва за употреба при тази група от пациенти (вж. 4.4 “Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба” и 5.2 “Фармакокинетични свойства”).

Приложение на LAMISIL® при пациенти в напреднала възраст

Няма данни, които да предполагат, че пациентите в напреднала 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 в тази възрастова група, трябва да се отчете възможността за нарушена чернодробна или бъбречна функция (вж. 4.4 “Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба”).

Приложение на LAMISIL® при деца

При деца над 2-годишна възраст пероралната форма на LAMISIL® се понася добре.



4.3 Противопоказания

Известна свръхчувствителност към тербинафин или някое от помощните вещества на LAMISIL®.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробна функция

LAMISIL® не се препоръчва при пациенти с хронично или активно чернодробно заболяване. Преди да бъде назначен LAMISIL® е необходимо да се направи оценка на предишно чернодробно заболяване. Хепатотоксичност може да възникне при пациенти със или без предшестващо чернодробно заболяване. При пациенти лекувани с LAMISIL® има съобщения за много редки случаи на тежка чернодробна недостатъчност (някои със смъртен изход или изискващи чернодробна трансплантация). При по-голяма част от случаите с чернодробна недостатъчност пациентите са имали сериозни предшестващи заболявания и причинната връзка с приема на LAMISIL® не е сигурна (вж. 4.4 "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба"). Пациентите, на които е предписан LAMISIL® трябва да бъдат предупредени да информират лекаря незабавно за всички симптоми на персистиращо гадене с неясна причина, анорексия, умора, повръщане, коремна болка в дясната горна част или жълтеница, потъмняване на урината или изbledняване на изпражненията. Пациентите с подобни симптоми трябва да преустановят пероралния прием на тербинафин и незабавно да се направи оценка на чернодробната им функция.

Дерматологични ефекти

При пациенти лекувани с LAMISIL® има много редки съобщения за сериозни кожни реакции (напр. синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза). В случай на поява на прогресиращ кожен обрив, лечението с LAMISIL® трябва да бъде преустановено.

Хематологични ефекти

При пациенти лекувани с LAMISIL® има много редки съобщения за случаи на кръвни дискразии (неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, панцитопения). Етиологията на всяка кръвна дискразия, настъпила при пациенти лекувани с LAMISIL®, трябва да бъде изследвана и е необходимо да се обсъди възможна промяна в лекарствената схема, включително прекратяване на лечението с LAMISIL®.

Бъбречна функция

Употребата на LAMISIL® при пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс под 50 ml/min или серумен креатинин над 300 µmol/L) не е адекватно проучена и по тази причина не се препоръчва.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Проучванията *in vitro* и *in vivo* показват, че тербинафин потиска метаболизма на CYP2D6. Следователно пациенти, едновременно приемащи лекарства, които основно се метаболизират чрез този ензим, напр. някои представители на следните класове лекарства: трициклични антидепресанти, бета-блокери, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), антиаритмични клас IC и моноаминооксидазни инхибитори тип B (MAO-B инхибитори), трябва да бъдат проследявани, ако едновременно прилагания лекарствен продукт има малка терапевтична ширина (вж. 4.5 "Лекарствени и други взаимодействия").

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект 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 P450.



Когато се налага едновременно приложение на тези лекарства може да се наложи дозата на LAMISIL® да се коригира.

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

Циметидин понижава клирънса на тербинафин с 33%.

Следните лекарствени продукти може да понижат ефекта или плазмените концентрации на тербинафин

Рифампицин повишава клирънса на тербинафин със 100%.

Ефект 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 цитхром P450 изоензимите (напр. терфенадин, триазолам, толбутамид и перорални контрацептиви) с изключение на лекарствата, метаболизирани чрез CYP2D6 (вж. по-долу).

Тербинафин не повлиява клирънса на антипирин или дигоксин.

Някои случаи на нередовен менструален цикъл са били докладвани при пациенти, приемащи LAMISIL® едновременно с перорални контрацептиви, въпреки че появата на тези нарушения остава сходна със степента на поява при пациентки, приемащи само перорални контрацептиви.

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

Кофеин

Тербинафин понижава клирънса на приложения интравенозно кофеин с 19%.

Лекарства, метаболизирани главно чрез CYP 2D6

Проучванията *in vitro* и *in vivo* показват, че тербинафин потиска медирания 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 клас IC и моноаминооксидазни инхибитори (MAO-B инхибитори) тип B, и ако те имат и малък терапевтичен прозорец (вж. 4.4 "Предупреждения и предпазни мерки").

Тербинафин понижава клирънса на дезипрамин с 82%.

Тербинафин може да понижи ефекта или плазмената концентрация на следните лекарствени продукти

Тербинафин повишава клирънса на циклоспорин с 15%.

4.6 Бременност и кърмене

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, LAMISIL® не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаи, когато потенциалните предимства за майката превишават възможните рискове за плода.

Кърмене

Тербинафин се екскретира в кърмата и затова майки на перорално лечение с LAMISIL® не трябва да кърмят.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на лечението с LAMISIL[®] върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които имат замаяност като нежелана реакция трябва да избягват шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често LAMISIL[®] таблетки се понасят добре. Нежеланите реакции са леки до умерени и преходни. Следните нежелани реакции са били наблюдавани в хода на клинични проучвания или след разрешаването за употреба на LAMISIL[®].

Нежеланите реакции (Таблица 1) 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.

Таблица 1.

Нарушения на кръвта и лимфната система Много редки	Неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, панцитопения
Нарушения на имунната система Много редки	Анафилактични реакции (включително ангиоедем), кожен и системен лупус еритематозус
Нервна система и психиатрични нарушения Чести	Главоболие.
Нечести	Нарушения във вкуса, включително загуба на вкуса, които най-често се възстановяват няколко седмици след спиране на лекарството. Докладвани са изолирани случаи на продължителни нарушения на вкуса. При много малък брой тежки случаи е наблюдавано значително понижаване на приема на храна, водещо до значителна загуба на тегло.
Много редки	Замаяност, парестезия и хипоестезия.
Стомашно-чревни нарушения Много чести	Стомашно-чревни симптоми (усещане за пълен стомах, загуба на апетит, диспепсия, гадене, лека коремна болка, диария)
Хепато-билиарни нарушения Редки	Хепатобилиарна дисфункция (предимно холестатична по природа), включително много редки случаи на сериозна чернодробна недостатъчност (някои с фатален изход или изискващи чернодробна трансплантация). В мнозинството от случаите на чернодробна недостатъчност, пациентите са имали сериозни подлежащи системни заболявания и причинно-следствената връзка с приема на LAMISIL [®] е несигурна.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	



Много чести	Нетезки форми на кожни реакции (обрив, уртикария)
Много редки	
Мускулно-скелетна, съединителна тъкан и нарушения на костите	Сериозни кожни реакции (напр. синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, остра генерализирана екзантемна пустулоза). Псориазис-подобни пристъпи и изостряне на псориазис*. Загуба на коса, въпреки че причинно-следствена връзка не е установена.
Много чести	
Общи нарушения	Умора
Много редки	

* В случай че се развият прогресивни кожни реакции, лечението с LAMISIL® трябва да се преустанови.

4.9 Предозиране

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

Препоръчаното лечение при предозиране предполага елиминиране на лекарството, основно чрез приложението на активен въглен и при необходимост – симптоматично поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Перорални противогъбични средства. АТС код: D01 В А02.

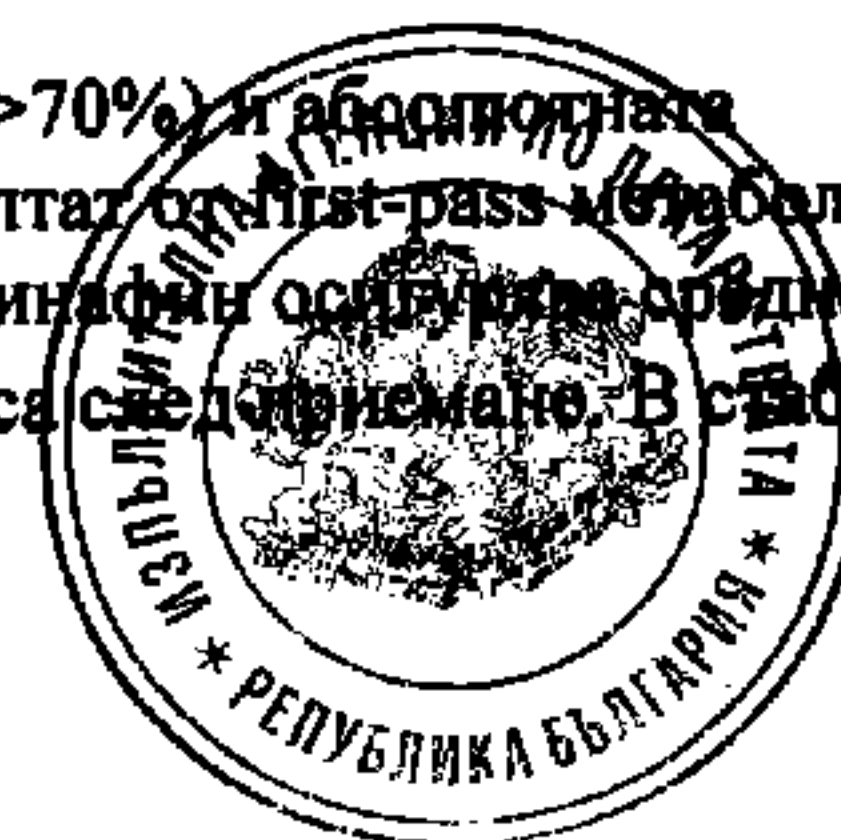
Тербинафин е алиламин с широк спектър на действие срещу гъбични патогени по кожата, окосмената част на главата и ноктите, вкл. дерматофити от рода *Trichophyton* (напр. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (напр. *M. canis*), *Epidermophyton 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 е свързан със системата на цитохром P450.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение, тербинафин се абсорбира добре (>70%) и абсолютната бионаличност на тербинафин от LAMISIL® таблетки, 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, 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. 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 свързва във висока степен с плазмените протеини (99%). Той бързо дифундира през дермата и се концентрира в липофилния стратум корнеум. Тербинафин се секретира също и в себума, като по този начин се осигурява висока концентрация в космения фоликул, косъма и богатата на себум кожа. Съществуват доказателства, че тербинафин се разпределя в нокътната плочка през първите няколко седмици след започване на терапия.

Тербинафин се метаболизира бързо и в голяма степен през минимум 7 изоензима от CYP суперсемията, 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. Не са наблюдавани възрастово зависими промени в плазмената концентрация на LAMISIL® 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 предшестващо чернодробно заболяване (креатининов клирънс < 50 mL/min) са показали, че клирънса на LAMISIL® може да се понижи с около 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 дозировки до 100 mg/kg дневно. При високи перорални дозировки, 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 е била до 130 mg/kg телесно тегло дневно при мъжките екземпляри и съответно 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, които може да бъдат свързани с пероксизомна пролиферация, са видовоспецифични при плъхове, защото те не са наблюдавани в проучванията за канцерогенност при мишки и в други проучвания при мишки, кучета или маймуни.

По време на проучвания с високи дози перорално приложен тербинафин при маймуни, са наблюдавани нарушения в симетрията на пречупването в ретината (NOAEL - 50 mg/kg). Тези нарушения се свързват 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 по степен повишаване на теглото на черния дроб, докато при съзряващи кучета при ≥ 100 mg/kg дневно (AUC стойности от 13x (м) и 6x (ж) спрямо тези при деца), са наблюдавани белези на нарушения на централната нервна система (ЦНС) включително единични епизоди на гърчове при отделни животни.

Стандартен набор от генотоксични тестове *in vivo* и *in vitro* не демонстрира доказателства за мутагенен или кластогенен потенциал.



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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

магнезиев стеарат, безводен силициев диоксид, хидроксипропилметил целулоза, микрокристална целулоза и натриева карбоксиметил скорбяла.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се пази от светлина.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Данни за опаковката

Таблетките от 250 mg се предлагат в блистерни опаковки от поливинил хлорид (PVC), затворени от алуминиево фолио, покрито от едната страна с термично запечатан лак и PVC покритие или блистерни опаковки от полипропилен (PP), затворени от алуминиево фолио, покрито от едната страна с термично запечатан лак и PP покритие. Различните опаковъчни материали, които са в контакт с таблетките отговарят на изискванията, както на Ph. Eur., така и на USP.

Таблетки 250 mg x 14

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg, Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020372

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

30.08.2007 г.

