

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
ESKONTROLIOWANO

MB

2011-06-21

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lamisil 250 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 250 mg terbinafiny (*Terbinafinum*), w postaci terbinafiny chlorowodoru.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Grzybica paznokci wywołana przez dermatofity.
- Grzybica owłosionej skóry głowy wywołana przez dermatofity.
- Grzybicze zakażenia skóry wywołane przez dermatofity, takie jak: grzybica tułowia, grzybica obrębna pachwin, grzybica stóp oraz zakażenia skóry wywołane przez drożdżaki z rodzaju *Candida* (np. *Candida albicans*). Wskazania do leczenia doustnego w tych przypadkach zależą zazwyczaj od miejsca, ciężkości i rozległości zakażenia.

Uwaga:

Lamisil tabletki, w przeciwieństwie do produktów terbinafiny przeznaczonych do stosowania miejscowego, nie jest skuteczny w leczeniu łupieżu pstrego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lek przeznaczony do podania doustnego.

Czas leczenia zależy od wskazania i ciężkości zakażenia.

Na rynku są dostępne również tabletki Lamisil 125 mg.

Dzieci

Nie są dostępne dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 2 lat (zwykle o masie ciała < 12 kg).

Dzieci o masie ciała < 20 kg 62,5 mg (pół tabletki 125 mg) raz na dobę.

Dzieci o masie ciała 20 do 40 kg 125 mg (1 tabletka 125 mg) raz na dobę.

Dzieci o masie ciała > 40 kg 250 mg (2 tabletki 125 mg) raz na dobę.

Dorośli

250 mg raz na dobę.

Zakażenia skóry

Zalecany okres leczenia:

- Grzybica stóp międzypalcowa, typ podeszwowy i (lub) mokasynowy: 2 do 6 tygodni.
- Grzybica tułowia, grzybica obrębna pachwin: 2 do 4 tygodni.
- Drożdżycza skóry: 2 do 4 tygodni.

Może się zdarzyć, że całkowite ustąpienie objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia nastąpi dopiero po kilku tygodniach od wyleczenia mikologicznego.

Zakażenia owłosionej skóry głowy

Zalecany czas leczenia:

Grzybica owłosionej skóry głowy: 4 tygodnie.

Grzybica owłosionej skóry głowy występuje głównie u dzieci.

Grzybica paznokci

U większości pacjentów całkowite wyleczenie uzyskuje się po 6 do 12 tygodniach leczenia.

Grzybica paznokci rąk

6-tygodniowy okres leczenia jest wystarczający w większości przypadków zakażeń paznokci rąk.

Grzybica paznokci stóp

12-tygodniowy okres leczenia jest wystarczający w większości przypadków zakażeń paznokci stóp. Niektórzy pacjenci z wolnym tempem wzrostu paznokci mogą wymagać dłuższego okresu leczenia. Optymalne efekty kliniczne uwiadcniają się w kilka miesięcy od przeprowadzenia i zakończenia leczenia przeciwgrzybiczego, co wiąże się z okresem potrzebnym do odrośnięcia zdrowej płytki paznokciowej.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu Lamisil u pacjentów z przewlekłą lub czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Z uwagi na brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Lamisil u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma danych wskazujących na to, że pacjenci w podeszłym wieku wymagają innych dawek i że mogą się u nich pojawiać działania niepożądane inne niż u młodszych pacjentów. W razie przepisywania tego produktu osobom w podeszłym wieku, należy wziąć pod uwagę występujące wcześniej zaburzenia czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4.).

Dzieci

Wykazano dobrą tolerancję produktu Lamisil w postaci tabletek u dzieci w wieku powyżej 2 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Znana nadwrażliwość na terbinafinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu Lamisil u pacjentów z przewlekłą lub czynną chorobą wątroby. Przed przepisaniem produktu Lamisil, należy ocenić czy nie występowała wcześniej choroba wątroby. Działanie toksyczne na wątrobę może wystąpić u pacjentów z istniejącą uprzednio chorobą wątroby, jak również u pacjentów, u których ona nie występowała. U pacjentów stosujących produkt Lamisil, bardzo rzadko zgłaszano ciężką niewydolność wątroby (niekiedy zakończoną zgonem lub wymagającą przeszczepu wątroby). W większości przypadków przyczyną zaburzeń czynności wątroby były inne ciężkie zaburzenia ogólnoustrojowe, a związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem produktu Lamisil nie został ustalony (patrz punkt 4.8).

W przypadku następujących objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących zaburzenia czynności wątroby: utrzymujące się nudności niewyjaśnionego pochodzenia, brak łaknienia lub uczucie zmęczenia, żółtaczka, wymioty, bóle brzucha, ciemno zabarwiony moczu lub jasno zabarwione stolce, należy przerwać stosowanie produktu Lamisil i oszacować czynność wątroby.

U pacjentów leczonych produktem Lamisil przez okres dłuższy niż 6 tygodni zaleca się wykonywanie badań czynności wątroby (oznaczanie aktywności enzymów wątrobowych).

Badania farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki produktu Lamisil wykazały, że klirens tego leku może być zmniejszony do ok. 50% u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami wątroby.

Zaburzenia skóry

U pacjentów stosujących produkt Lamisil, bardzo rzadko zgłaszano ciężkie reakcje skórne (w tym zespół Stevensa-Johnsona, martwicę toksyczno-rozplywną naskórka). W przypadku wystąpienia postępującej wysypki skórnej, należy przerwać stosowanie produktu Lamisil.

Zaburzenia krwi

U pacjentów leczonych produktem Lamisil, bardzo rzadko zgłaszano przypadki występowania nieprawidłowego składu krwi (neutropenii, agranulocytozy, trombocytopenii, niedokrwistości aplastycznej). W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek nieprawidłowości w składzie krwi pacjentów leczonych produktem Lamisil, należy ocenić przyczynę tej nieprawidłowości i rozważyć zmianę leczenia, w tym przerwanie stosowania produktu Lamisil.

Zaburzenia nerek

Z uwagi na brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Lamisil u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 300 µmol/l), nie zaleca się stosowania produktu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Interakcje z innymi lekami

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że terbinafina hamuje metabolizm przebiegający z udziałem izoenzymu CYP2D6. Z tego względu pacjenci przyjmujący jednocześnie leki, które są metabolizowane głównie przez ten enzym takie, jak: trójpiersścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki blokujące receptory adrenergiczne β, leki selektywnie blokujące wychwyt zwrotny serotoniny, leki przeciwartymiczne grupy 1A, 1B i 1C oraz inhibitory MAO typu B, powinni być pod ścisłą kontrolą (patrz pkt. 4.5) szczególnie jeśli leki te charakteryzują się wąskim indeksem terapeutycznym.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na terbinafinę

Klirens terbinafiny mogą przyspieszać leki, które indukują metabolizm, natomiast hamować go mogą leki, które hamują aktywność cytochromu P450. W przypadku konieczności zastosowania takich leków równocześnie, należy odpowiednio dostosować dawkę produktu Lamisil.

Leki, które mogą nasilać działanie terbinafiny lub zwiększać jej stężenie w osoczu krwi
Cymetydyna zmniejszała klirens terbinafiny o 33%.

Leki, które mogą osłabiać działanie terbinafiny lub zmniejszać jej stężenie w osoczu krwi
Ryfampicyna zwiększała klirens terbinafiny o 100%.

Wpływ terbinafiny na inne leki

Wyniki uzyskane w badaniach *in vitro* oraz w badaniach na zdrowych ochotnikach świadczą, że terbinafina może bardzo nieznacznie zmniejszyć lub zwiększyć klirens leków metabolizowanych przez układ cytochromu P 450 (np. terfenadyny, triazolamu, tolbutamidu lub doustnych środków antykoncepcyjnych) z wyjątkiem leków metabolizowanych przez CYP2D6 (patrz poniżej).

Terbinafina nie wpływa na klirens antypiryny ani digoksyny.

U pacjentek przyjmujących Lamisil równocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zgłaszano przypadki zaburzeń miesiączkowania. Jednakże częstość występowania tych zaburzeń pozostaje w granicach częstości ich występowania u pacjentek przyjmujących jedynie doustne środki antykoncepcyjne.

Terbinafina może nasilać działanie lub zwiększać stężenie w osoczu następujących leków

Kofeina

Terbinafina zmniejszała klirens dożylnie podawanej kofeiny o 19%.

Leki metabolizowane głównie z udziałem CYP2D6

Badania *in vitro* wykazały, że terbinafina hamuje metabolizm przebiegający z udziałem CYP2D6. Wyniki tych badań mogą mieć znaczenie kliniczne w przypadku jednoczesnego stosowania leków, które są metabolizowane głównie przez ten enzym, takich jak: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki blokujące receptory adrenergiczne β , leki selektywnie blokujące wychwyt zwrotny serotoniny, leki przeciwwarymyczne grupy 1A, 1B i 1C oraz inhibitory MAO typu B, szczególnie jeśli charakteryzują się wąskim indeksem terapeutycznym (patrz punkt 4.4).
Terbinafina zmniejszała klirens dezypraminy o 82%.

Terbinafina może zmniejszać działanie lub stężenie w osoczu następujących leków
Terbinafina zwiększała klirens cyklosporyny o 15%.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania wpływu leku na płód i badania płodności na zwierzętach nie wykazały jego toksycznego działania. Ze względu na bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży, produktu Lamisil nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści leczenia uzasadniają podjęcie takiego ryzyka.

Terbinafina przenika do mleka kobiecego, dlatego matki stosujące produkt Lamisil, nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Lamisil na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Pacjenci, u których wystąpią zawroty głowy powinni unikać prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Produkt Lamisil jest zazwyczaj dobrze tolerowany. Działania niepożądane są zazwyczaj łagodne do umiarkowanych i przemijające. Poniżej wymieniono działania niepożądane, które wystąpiły podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu na rynek.

Działania niepożądane (Tabela 1) uporządkowano według częstości zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), w tym pojedyncze przypadki.

| | |
|---|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| Bardzo rzadko: | Neutropenia, agranulocytoza, trombocytopenia, niedokrwistość aplastyczna. |
| Zaburzenia układu immunologicznego | |
| Bardzo rzadko: | Reakcje rzekomoanafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy), skórny i układowy liszaj rumieniowaty. |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Często: | Ból głowy. |
| Niezbyt często: | Zaburzenia smaku do utraty smaku włącznie, ustępujące zazwyczaj w czasie kilku tygodni po zaprzestaniu leczenia. Zgłaszano pojedyncze przypadki długotrwałych zaburzeń smaku. Obserwowano przypadki zmniejszonego spożycia pokarmów prowadzące do znaczącej utraty masy ciała. |
| Bardzo rzadko: | Zawroty głowy, parestezje i niedoczulica. |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Bardzo często: | Uczucie pełności, utrata apetytu, niestrawność, nudności, słabe bóle brzucha, biegunka. |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Rzadko: | Zaburzenie czynności wątroby i dróg żółciowych, głównie cholestatyczne. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki ciężkiej niewydolności wątroby (niektóre zakończone zgonem lub wymagające przeszczepu wątroby). W większości przypadków przyczyną zaburzeń czynności wątroby |

były inne ciężkie zaburzenia ogólnoustrojowe, a związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem produktu Lamisil nie został ustalony.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Łagodne postacię odczynów skórnych (wysypka, pokrzywka).
Bardzo rzadko: Ciężkie odczyny skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ostra uogólniona wysypka krostowata).
Pojawienie się wykwitów skórnych łuszczycopodobnych lub zaostrzenie łuszczycy.
Łysienie, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Bardzo często: Reakcje ze strony układu mięśniowo-szkieletowego (ból stawów, ból mięśni).

Zaburzenia ogólne

Bardzo rzadko: Zmęczenie.

Inne działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu leku do obrotu

Na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu leku do obrotu zidentyfikowano następujące działania niepożądane, przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Ze względu na to, że działania te zgłaszano na zasadzie dobrowolności w populacji o nieznanym wielkości, podanie częstości ich występowania nie zawsze jest możliwe.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcja anafilaktyczna, reakcja przypominająca chorobę posurowiczą.

Zaburzenia naczyniowe: zapalenie naczyń.

Zaburzenia układu nerwowego: utrata węchu, w tym trwała utrata węchu, upośledzenie węchu.

Zaburzenia żołądka i jelit: zapalenie trzustki.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: choroba grypopodobna, gorączka.

Badania diagnostyczne: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi.

4.9 Przedawkowanie

Opisano kilka przypadków przedawkowania (do 5 g), które wywołały ból głowy, nudności, ból w nadbrzuszu i zawroty głowy.

Zalecane leczenie przedawkowania polega na eliminacji leku, przede wszystkim przez podanie węgla aktywowanego oraz, w razie potrzeby, na objawowym leczeniu podtrzymującym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego.

kod ATC: D 01 B A02

Terbinafina jest alliloaminą o szerokim zakresie działania przeciwgrzybiczego. Terbinafina działa na grzyby patogenne skóry, włosów i paznokci, w tym na dermatofity rodzaju *Trichophyton* (np. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (np. *M. canis*), *Epidermophyton floccosum* oraz drożdżaki z rodzaju *Candida* (np. *C. albicans*) i *Pityrosporum*.

Terbinafina już w małym stężeniu działa grzybobójczo na dermatofity, pleśnie oraz niektóre grzyby dimorficzne. Na drożdżaki, w zależności od gatunku, działa grzybobójczo lub grzybostatycznie.

Terbinafina zakłóca wybiórczo wczesną fazę biosyntezy steroli grzybów. Prowadzi to do niedoboru ergosterolu i do wewnątrzkomórkowej kumulacji skwalenu, co powoduje śmierć komórek grzybów.

Terbinafina działa przez hamowanie epoksydazy skwalenu w błonie komórkowej grzybów. Enzym epoksydaza skwalenu nie jest związany z układem cytochromu P450. Terbinafina nie wpływa na metabolizm hormonów oraz innych leków.

W przypadku przyjmowania leku doustnie, odkłada się on w skórze, włosach i w paznokciach, uzyskując stężenie grzybobójcze.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 250 mg terbinafiny, maksymalne stężenie w osoczu - 0,97 µg/ml występuje w ciągu 2 godzin po podaniu leku. Okres półtrwania w fazie wchłaniania wynosi 0,8 godziny, a okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi 4,6 godziny. Pokarm wpływa na biodostępność terbinafiny w umiarkowanym stopniu, nie wymagającym dostosowania dawki.

Terbinafina łączy się silnie z białkami osocza (99%), szybko przenika przez skórę i gromadzi się w lipofilnej warstwie rogowej naskórka. Terbinafina wydziela się również z łojem, osiągając w ten sposób duże stężenia w mieszkach włosowych, włosach i skórze, w miejscach, gdzie wydziela się najwięcej łoju. Istnieją również dowody, że terbinafina odkłada się w płytce paznokciowej w ciągu pierwszych tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Terbinafina jest szybko metabolizowana z udziałem co najmniej siedmiu izoenzymów CYP, a w szczególności przez: CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19.

Biotransformacja terbinafiny prowadzi do powstania metabolitów, które nie mają właściwości przeciwgrzybiczych i są wydalane głównie z moczem.

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 17 godzin. Brak dowodów, aby lek kumulował się. Nie zaobserwowano żadnych, związanych z wiekiem pacjentów, zmian w stężeniu terbinafiny w osoczu w stanie stacjonarnym, jednak szybkość eliminacji może być zmniejszona u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i wątroby, co powoduje zwiększenie stężenia terbinafiny we krwi.

Badania farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki produktu Lamisil wykazały, że klirens tego leku może być zmniejszony do ok. 50% u pacjentów z występującymi wcześniej chorobami wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W długotrwałych badaniach (do roku) na szczurach i psach, nie zaobserwowano znaczących objawów toksyczności po podaniu doustnym dawek do około 100 mg/kg mc./dobę.

Po stosowaniu doustnym dużych dawek, wątrobę i nerki uznano za potencjalne narządy docelowe.

W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego na myszach, nie stwierdzono żadnych zmian nowotworowych ani innych zmian, które można byłoby wiązać z doustnym podawaniem leku w dobowych dawkach do 130 mg/kg mc./dobę (samce) i do 156 mg/kg mc./dobę (samice).

W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego na szczurach, obserwowano zwiększoną częstość występowania nowotworów wątroby u samców, którym podawano doustnie największą dawkę 69 mg/kg mc./dobę. Wykazano, że zmiany te, które mogą być związane z proliferacją peroksysomów, były swoiste gatunkowo, gdyż nie obserwowano ich w badaniach rakotwórczości na myszach i w innych badaniach na myszach, psach i małpach.

W badaniach z zastosowaniem dużych dawek u małp, stwierdzono nieprawidłowości w załamywaniu światła w siatkówce po większych dawkach (poziom dawek nietoksycznych 50 mg/kg mc.). Te nieprawidłowości były związane z obecnością metabolitu terbinafiny w tkance oka i ustępowały po zaprzestaniu podawania leku. Nie były one związane ze zmianami histologicznymi.

W 8-tygodniowym badaniu, w którym młodym szczurom doustnie podawano terbinafinę, wyznaczono poziom dawek nietoksycznych zbliżony do 100 mg/kg mc./dobę, a jedynym objawem niepożądanym było nieznaczne zwiększenie masy wątroby. U dojrzałych psów natomiast dawki ≥ 100 mg/kg mc./dobę (wartości AUC u samców około trzynastokrotnie, a u samic sześciokrotnie większe niż u dzieci) obserwowano objawy zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, w tym pojedyncze przypadki drgawek. Podobne objawy obserwowano w przypadku wysokiej ekspozycji układowej po dożylnym podaniu terbinafiny dorosłym szczurom i małpom.

Nie wykazano działania mutagennego i klastogennego terbinafiny w standardowym zestawie testów badania genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*.

Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na płodność i inne parametry rozrodcze w badaniach na szczurach i królikach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian, hypromeloza, krzemionka koloidalna bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), celuloza mikrokrystaliczna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Chronić przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC zawierające 14 tabletek, umieszczone w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429 Nürnberg, Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1732

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

31.12.1992; 29.04.1999; 28.06.2004; 16.05.2005; 12.12.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2011-07-12