

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lamisil, 125 mg, tabletki

Lamisil, 250 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lamisil, 125 mg, tabletki (z rowkiem dzielącym) do stosowania u dzieci: 1 tabletkę zawiera 125 mg terbinafiny (*Terbinafinum*), w postaci terbinafiny chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletkę produktu Lamisil, 125 mg zawiera 21 mg laktozy jednowodnej.

Lamisil, 250 mg, tabletki (z rowkiem dzielącym): 1 tabletkę zawiera 250 mg terbinafiny (*Terbinafinum*), w postaci terbinafiny chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki (z rowkiem dzielącym) do podania doustnego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie:

- Grzybicy paznokci wywołanej przez dermatofity.
- Grzybicy owłosionej skóry głowy wywołanej przez dermatofity.
- Grzybiczych zakażeń skóry wywołanych przez dermatofity (takich jak: grzybica tułowia, grzybica obrębna pachwin, grzybica stóp) oraz zakażeń skóry wywołanych 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

Dawkowanie

Produkt przeznaczony do podania doustnego.

Czas leczenia zależy od wskazania i ciężkości zakażenia.

Dorośli

250 mg raz na dobę.

Zakażenia skóry

Zalecany okres leczenia:

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

Szczególne grupy pacjentów

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).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Lamisil jest przeciwwskazany u pacjentów z przewlekłą lub czynną chorobą wątroby (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu u 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 tabletki 125 mg) raz na dobę.

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma danych wskazujących na to, że pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub więcej) 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.).

Sposób podawania

Tabletki przedzielone rowkiem należy stosować doustnie popijając wodą. Tabletki najlepiej przyjmować każdego dnia o tej samej porze na pusty żołądek lub po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Przewlekła lub czynna choroba wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność wątroby

Stosowanie produktu Lamisil u pacjentów z przewlekłą lub czynną chorobą wątroby jest przeciwwskazane. Przed przepisaniem produktu Lamisil, należy ocenić czy nie występowała

wcześniej choroba wątroby, ponieważ działanie toksyczne na wątrobę może wystąpić u pacjentów z istniejącą uprzednio chorobą wątroby, jak również u pacjentów, u których ona nie występowała. Dlatego u pacjentów leczonych produktem Lamisil (po 4-6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia) zaleca się wykonywanie badań oceniających czynność wątroby. W razie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Lamisil. 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 (patrz punkty 4.3 i 4.8).

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

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, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi). W przypadku wystąpienia postępującej wysypki skórnej, należy przerwać stosowanie produktu Lamisil.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania terbinafiny u pacjentów chorych na łuszczycę lub toczeń rumieniowaty ze względu na odnotowane doniesienia wywołania wysiewu lub zaostrzenia łuszczycy oraz skórniego i układowego toczenia po zastosowaniu produktu leczniczego.

Zaburzenia krwi

U pacjentów leczonych produktem Lamisil, bardzo rzadko zgłaszano przypadki występowania nieprawidłowego składu krwi (neutropenii, agranulocytozy, trombocytopenii, niedokrwistości aplastycznej). W przypadku wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń 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 $\mu\text{mol/l}$), nie zaleca się stosowania produktu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z występującą w przeszłości łuszczycą lub toczeniem rumieniowatym, terbinafinę należy stosować zachowując ostrożność, ze względu na zgłaszane bardzo rzadko przypadki występowania toczenia rumieniowatego.

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: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki blokujące receptory adrenergiczne β , leki selektywnie blokujące wychwyt zwrotny serotoniny, leki przeciwarytmiczne 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.

Inne

Produkt leczniczy Lamisil, 125 mg, zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Ze względu na zawartość laktozy jednowodnej (21 mg w tabletkę) produkt Lamisil, 125 mg nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Lamisil, 250 mg zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na produkt Lamisil

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%.

Flukonazol powodował zwiększenie wartości C_{max} i AUC terbinafiny odpowiednio o 52% i 69%, w wyniku zahamowania aktywności enzymów zarówno CYP2C9, jak i CYP3A4. Podobne zwiększenie wartości C_{max} i AUC może wystąpić po podaniu terbinafiny jednocześnie z innymi lekami hamującymi zarówno CYP2C9, jak i CYP3A4, takimi jak ketokonazol i amiodaron.

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

Wpływ terbinafiny na inne produkty lecznicze

Terbinafina może nasilać działanie lub zwiększać stężenie w osoczu następujących leków

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 przeciwaritmiczne 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% (patrz punkt 4.4).

W badaniach z udziałem osób zdrowych charakteryzujących się intensywnym metabolizmem dekstrometorfanu (leku przeciwkaszlowego i substratu testowego CYP2D6), terbinafina zwiększała wskaźnik metaboliczny dekstrometorfanu/dekstrorfanu w moczu średnio 16-97-krotnie. Dlatego osoby z intensywnym metabolizmem CYP2D6 mogą pod wpływem terbinafiny zacząć słabo go metabolizować.

Kofeina

Terbinafina zmniejszała klirens dożylnie podawanej kofeiny o 19%.

Informacje o innych produktach leczniczych stosowanych jednocześnie z produktem Lamisil, niepowodujących żadnych interakcji lub powodujących nieistotne interakcje

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.

Terbinafina nie wywierała wpływu na farmakokinetykę flukonazolu. Ponadto, nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji pomiędzy terbinafiną a lekami przyjmowanymi jednocześnie, takimi jak kotrimoksazol (trimetoprim i sulfametoksazol), zydowudyna lub teofilina.

U pacjentek przyjmujących produkt 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 zmniejszać działanie lub stężenie w osoczu następujących leków
Terbinafina zwiększa klirens cyklosporyny o 15%.

Interakcje z jedzeniem i piciem

Pokarm wpływa na biodostępność terbinafiny w umiarkowanym stopniu (zwiększenie AUC o mniej niż 20%), nie wymagającym dostosowania dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

U pacjentek przyjmujących produkt 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.

Brak danych uzasadniających specjalne zalecenia dla kobiet w wieku rozrodczym.

Ciąża

Badania wpływu produktu leczniczego na płód przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały jego toksycznego działania. Ze względu na bardzo ograniczone udokumentowane doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży, produktu Lamisil nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia lub potencjalne korzyści leczenia matki uzasadniają podjęcie potencjalnego ryzyka dla płodu.

Karmienie piersią

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

Płodność

Brak istotnych informacji dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Badania płodności przeprowadzone na szczurach nie wykazały wpływu na płodność ani zdolności rozrodcze.

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

Działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Dla każdej z klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane przedstawiono według częstości ich występowania, począwszy od najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, odpowiednia kategoria częstotliwości dla każdego działania niepożądanego podana jest na podstawie następującego schematu: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często:	Niedokrwistość.
Bardzo rzadko:	Neutropenia, agranulocytoza, trombocytopenia, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko:	Reakcje rzekomoanafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy), skórny i układowy toczень rumieniowaty.
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Depresja.
Niezbyt często:	Niepokój.
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Ból głowy.
Często:	Zaburzenia odczuwania smaku* w tym utrata odczuwania smaku*, zawroty głowy.
Niezbyt często:	Parestezje i niedoczulica.
Zaburzenia oka	
Często:	Zaburzenia widzenia.
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często:	Szum w uszach.
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Objawy żołądkowo-jelitowe (rozdęcie brzucha, zmniejszenie apetytu, niestrawność, nudności, bóle brzucha, biegunka).
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko:	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczką, cholestaza zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Wysypka, pokrzywka.
Niezbyt często:	Reakcje nadwrażliwości na światło.
Bardzo rzadko:	Zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ostra uogólniona wysypka krostowata, rumień wielopostaciowy, toksyczne wykwity skórne, złuszczone zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry. Pojawienie się wykwitów skórnych łuszczycopodobnych lub zaostrzenie łuszczycy. Łysienie.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	
Bardzo często:	Reakcje ze strony układu mięśniowo-szkieletowego (ból stawów, ból mięśni).
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	Zmęczenie.
Niezbyt często:	Gorączka.
Badania diagnostyczne:	
Niezbyt często:	Zmniejszenie masy ciała**.

* Zaburzenia odczuwania smaku, w tym utrata odczuwania smaku, zwykle ustępują w czasie kilku tygodni po zaprzestaniu leczenia. Zgłaszano pojedyncze przypadki długotrwałej utraty smaku.

** Zmniejszenie masy ciała wtórnie do utraty smaku.

Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych i danych literaturowych (częstość nieznana)

Następujące działania niepożądane uzyskano po wprowadzeniu produktu leczniczego Lamisil do obrotu na podstawie zgłoszeń spontanicznych i danych literaturowych. Ze względu na to, że działania te zgłaszano na zasadzie dobrowolności w populacji o nieokreślonej wielkości, podanie częstości ich występowania nie zawsze jest możliwe, dlatego częstość ta jest sklasyfikowana jako nieznana. Działania niepożądane wymienione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. W obrębie każdej

grupy o określonej częstotliwości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcja anafilaktyczna, reakcja przypominająca chorobę posurowiczą.

Zaburzenia układu nerwowego

Utrata węchu, w tym trwała utrata węchu, upośledzenie węchu.

Zaburzenia oka

Niewyraźne widzenie, zmniejszenie ostrości widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niedosłuch, zaburzenia słuchu.

Zaburzenia naczyniowe

Zapalenie naczyń.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zapalenie trzustki.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rabdomioliza.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Zespół objawów grypopodobnych.

Badania diagnostyczne

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Opisano kilka przypadków przedawkowania (do 5 g), które wywołały bóle głowy, nudności, bóle 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

Mechanizm działania

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 *Malassezia*.

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 terbinafiny doustnie, gromadzi się ona w skórze, włosach i w paznokciach, uzyskując stężenie grzybobójcze.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Grzybica paznokci

Skuteczność produktu leczniczego Lamisil tabletki w leczeniu grzybicy paznokci ilustruje odpowiedź na leczenie pacjentów z zakażeniem paznokci rąk i stóp, uczestniczących w trzech badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, prowadzonych na terenie Stanów Zjednoczonych/Kanady (badanie SFD301, SF5 i SF1508).

Wyniki pierwszego badania z zakażeniem paznokci stóp, oceniane w tygodniu 48. (12 tygodni leczenia i 36-tygodniowy okres obserwacji po jego zakończeniu) wykazały, że u 70% pacjentów doszło do wyleczenia mikologicznego, definiowanego jako jednoczesne występowanie ujemnego wyniku testu z wodorotlenkiem potasu (KOH) i ujemnego wyniku posiewu. Leczenie okazało się skuteczne u 59% pacjentów (wyleczenie mikologiczne + zajęcie paznokci w 0% lub odrośnięcie nowej, niezakażonej płytki paznokciowej o długości >5mm); u 38% pacjentów stwierdzono wyleczenie mikologiczne oraz wyleczenie kliniczne (zajęcie paznokci w 0%).

W drugim badaniu z dermatofitową grzybicą paznokci stóp, w którym hodowano również drobnoustroje niebędące dermatofitami, wykazano podobną skuteczność wobec dermatofitów. Patogenna rola drobnoustrojów innych niż dermatofity wyhodowanych w obecności dermatofitowej grzybicy paznokci nie została ustalona. Znaczenie kliniczne tej zależności jest nieznane.

Wyniki badania z zakażeniem paznokci rąk, oceniane w tygodniu 24. (6 tygodni leczenia, po zakończeniu którego następował 18-tygodniowy okres obserwacji) wykazały wyleczenie mikologiczne u 79% pacjentów, skuteczność leczenia u 75% pacjentów oraz wyleczenie mikologiczne wraz z wyleczeniem klinicznym u 59% pacjentów.

Średni czas do uzyskania powodzenia w leczeniu grzybicy paznokci wyniósł około 10 miesięcy w pierwszym badaniu z zakażeniem paznokci stóp oraz 4 miesiące w badaniu z zakażeniem paznokci rąk. W pierwszym badaniu z grzybicą paznokci stóp, u pacjentów ocenianych co najmniej sześć miesięcy po uzyskaniu wyleczenia klinicznego oraz co najmniej po upływie jednego roku od zakończenia terapii produktem leczniczym Lamisil, wskaźnik nawrotów klinicznych wyniósł około 15%.

Grzybica owłosionej skóry głowy

W trzech porównawczych badaniach skuteczności SF 8001, SFE 304 i SF 8002, Lamisil w postaci doustnej (62,5 – 250 mg na dobę) podawano łącznie 117 pacjentom, u których możliwe było dokonanie oceny. Dzieci stanowiły ponad 97% tej grupy. Pojedyncze dobowe dawki leku podawano codziennie po kolacji przez 4 tygodnie (Lamisil) lub przez 8 tygodni (gryzeofulwina). Skuteczność, znajdującą wyraz w ujemnych wynikach badań mikologicznych oraz złagodzeniu objawów oceniano po 8 tygodniach oraz w badaniu kontrolnym (Tydzień 12. w badaniach SF 8001 i SFE 304, Tydzień 24. w badaniu SF 8002). Ujemne wyniki badań mikologicznych w okresie przedłużonej obserwacji uzyskano u 85%, 88% i 72% pacjentów otrzymujących Lamisil w trzech wspomnianych badaniach – odpowiednie wartości liczbowe dla gryzeofulwiny to 73%, 89% i 69%. Rezultat "skutecznego leczenia" (ujemny wynik badań mikologicznych oraz brak objawów przedmiotowych i podmiotowych lub obecność tych objawów w stopniu łagodnym) uzyskano u 82%, 78% i 69% pacjentów leczonych produktem leczniczym Lamisil w porównaniu z 66%, 74% i 59% pacjentów otrzymujących gryzeofulwinę; różnica była statystycznie istotna na korzyść produktu leczniczego Lamisil w badaniu SF 8001.

Zakończono dwa badania II fazy, których celem było ustalenie czasu trwania leczenia. W badaniach tych uczestniczyło łącznie 342 pacjentów (głównie dzieci) z grzybicą owłosionej skóry głowy. W Stanach Zjednoczonych i Kanadzie przeprowadzono 12-tygodniowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie w grupach równoległych z udziałem dzieci z grzybicą owłosionej skóry głowy wywołaną przez dermatofity z rodzaju *Trichophyton* (badanie SFO327C T201). Celem badania było ustalenie optymalnego czasu trwania (1, 2 lub 4 tygodnie) oraz bezpieczeństwa leczenia produktem leczniczym Lamisil (tabletki), podawanym raz na dobę w dawkach dostosowanych do masy ciała pacjentów.

Drugie badanie, trwające 16 tygodni, będące randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem kontrolowanym substancją czynną i prowadzonym w grupach równoległych przeprowadzono w Europie z udziałem pacjentów z grzybicą owłosionej skóry głowy (>4 lata) wywołaną przez dermatofity z rodzaju *Microsporum*. Czas trwania leczenia produktem leczniczym Lamisil (6, 8, 10 i 12 tygodni) był podwójnie zaślepiony, natomiast grupa otrzymująca aktywną substancję porównawczą Griseofulwin stosowała leczenie otwarte (SFO327C T202). Celem badania było wyznaczenie bezpiecznego i najbardziej odpowiedniego czasu trwania leczenia produktem leczniczym Lamisil (tabletki) u pacjentów z grzybicą owłosionej skóry głowy wywołaną przez dermatofity z rodzaju *Microsporum*. Dawkowanie produktu leczniczego Lamisil w obu badaniach było uzależnione od masy ciała pacjenta w następujący sposób: masa ciała <20 kg: 62,5 mg, 20-40 kg: 125 mg, >40 kg: 250 mg, dawkę podawano raz na dobę. W obu badaniach Lamisil był bardzo dobrze tolerowany. Analiza danych dotyczących skuteczności wykazała, że zarówno leczenie trwające 2 tygodnie, jak i leczenie 4-tygodniowe zapewniało dobrą skuteczność w odniesieniu do grzybicy owłosionej skóry głowy wywołanej przez dermatofity z rodzaju *Trichophyton*. W badaniu analizującym zakażenia *Microsporum* nie odnotowano istotnej różnicy we wskaźnikach całkowitego wyleczenia pomiędzy grupami o różnym czasie trwania terapii, a leczenie trwające 6 tygodni wykazało wysoki wskaźnik całkowitego wyleczenia (62%) przy dobrej tolerancji i dobrej współpracy z pacjentem. Wyniki te pokazują, że Lamisil skracał czas trwania leczenia z 6-8 tygodni do zaledwie 2-4 tygodni w przypadku grzybicy owłosionej skóry głowy wywołanej przez dermatofity z rodzaju *Trichophyton*, w porównaniu ze standardową terapią gryzeofulwiną.

W badaniach klinicznych II fazy z grzybicą owłosionej skóry głowy zdarzenia niepożądane zgłaszane wśród 588 dzieci włączonych do badania były na ogół łagodne, względnie rzadkie, a ich związek z leczeniem był często niepewny. Odnotowano 11 zgłoszeń podwyższonej aktywności SGPT oraz jeden przypadek utraty smaku. Do innych zdarzeń należały łagodne objawy ze strony układu pokarmowego lub skóry oraz wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na współwystępujące zakażenia.

Grzybicze zakażenia skóry (*Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis*) oraz drożdżakowe zakażenia skóry wywołane przez drożdżaki z rodzaju *Candida* (np. *Candida albicans*) w przypadkach, gdy terapię doustną uważa się na ogół za odpowiednią ze względu na miejsce, ciężkość i rozległość zakażenia

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tabletek Lamisil w leczeniu grzybicy tułowia oraz grzybicy obrębj pachwin (*Tinea corporis* i *Tinea cruris*) oceniano w trzech kontrolowanych, podwójnie zaślepionych, randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach 5OR (badanie 4-tygodniowe), 6-7OR (badanie 4-tygodniowe) oraz 11-21OR (badanie 6-tygodniowe).

W dwóch podwójnie ślepych badaniach kontrolowanych placebo (5OR, 6-7OR) oceniano skuteczność produktu leczniczego Lamisil 125mg podawanego dwa razy na dobę pacjentom z rozpoznaniem grzybicy tułowia/grzybicy pachwin. Do badania włączono ogółem 46 pacjentów losowo przydzielonych do leczenia produktem leczniczym Lamisil oraz 49 pacjentów przydzielonych do grupy placebo. Grupy nie różniły się w sposób istotny w odniesieniu do parametrów demograficznych i danych z wywiadu. Skuteczność, określaną jako ujemny wynik badań mikologicznych i złagodzenie objawów klinicznych oceniano po 4 tygodniach oraz w badaniu kontrolnym. W obu badaniach u pacjentów otrzymujących placebo wykazano minimalną skuteczność, w porównaniu ze skutecznością obserwowaną po doustnym podaniu produktu leczniczego Lamisil pod koniec leczenia i w okresie obserwacji.

W trzecim badaniu (11-21OR) będącym 6-tygodniowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym, badaniem wieloośrodkowym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Lamisil 125mg podawanym dwa razy na dobę z gryzeofulwiną w dawce 250mg dwa razy na dobę. W analizie bezpieczeństwa do każdej grupy włączono 126 pacjentów. Badanie to wykazało wysoki wskaźnik wyleczenia mikologicznego, złagodzenie przedmiotowych i podmiotowych objawów choroby oraz istotnie lepszą (93-94%) całkowitą skuteczność pod koniec leczenia, a także w

okresie przedłużonej obserwacji u pacjentów stosujących Lamisil w dawce 125 mg dwa razy na dobę w porównaniu z 86-87% całkowitą skutecznością produktu porównawczego.

Podsumowując, w wymienionych wyżej najważniejszych badaniach skuteczności produkt leczniczy Lamisil 125 mg podawany dwa razy na dobę przez 4-6 tygodni wykazywał statystycznie lepszą skuteczność w leczeniu grzybicy tułowia/grzybicy obrębną pachwin.

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu SF 00438 trwającym 4 tygodnie, Lamisil w dawce 125 mg podawanej dwa razy na dobę porównywano z placebo u pacjentów z kandydozą skórą. Do każdej grupy leczenia losowo przydzielono 22 pacjentów, z których ocenie poddano 19 osób w każdej z grup. Spośród tych pacjentów, pod koniec terapii wyleczenie mikologiczne stwierdzono u 29% osób z grupy leczenia aktywnego oraz u 17% pacjentów z grupy placebo, a negatywny wynik badania mikologicznego pod koniec okresu przedłużonej obserwacji odnotowano u 67% pacjentów leczonych produktem leczniczym Lamisil. Biorąc pod uwagę powyższy wskaźnik odpowiedzi, czas trwania leczenia produktem leczniczym Lamisil powinien wynosić minimum 2 tygodnie, a około połowa pacjentów wymaga 3-4 tygodniowej terapii, aby uzyskać wyleczenie. W dwóch podwójnie ślepych, kontrolowanych badaniach z grzybicą stóp Lamisil w dawce 125 mg podawanej dwa razy na dobę porównywano z placebo (39-40OR) oraz z gryzeofulwiną w dawce 250 mg dwa razy na dobę (20OR). Do obu badań włączono pacjentów z chorobą o charakterze przewlekłym i nawracającym. W badaniu 39-40OR 65% pacjentów leczonych produktem Lamisil zgłosiło wyleczenie mikologiczne w okresie obserwacji, natomiast w grupie placebo nie odnotowano odpowiedzi na leczenie u żadnego z pacjentów. W badaniu 20OR Lamisil wykazywał dużą skuteczność powodując wyleczenie u 88% pacjentów w okresie obserwacji po 6 tygodniach terapii w porównaniu z 45% pacjentów stosujących gryzeofulwinę. Po 10 miesiącach obserwacji osoby te zgłaszały 94% wskaźnik wyleczenia w porównaniu z 30% skutecznością gryzeofulwiny w tej samej populacji pacjentów.

Tabela 2 Najważniejsze badania skuteczności – grzybica tułowia / grzybica obrębna pachwin, grzybica stóp, zakażenia drożdżakami z rodzaju *Candida*

Badanie	Typ	Lek	Liczba pacjentów poddanych ocenie	Wycofanie pacjentów z badania	% ujemnych wyników badań mikologicznych		Wyniki kliniczne	
					Koniec leczenia	Obs.	Koniec leczenia	Obs.
5OR	4 tyg.	Lamisil 125	13	4	64	89	54	62
	podw. zaślepione-placebo	2 razy na dobę Placebo	15	2	0	0	0	0
6-7OR	4tyg. podw. zaślepione-placebo	Lamisil 125	33	8	97	97	85	91
		2 razy na dobę Placebo	34	6	29	36	12	12
11-21OR	6 tyg. 125	Lamisil 125	126	13	95	100	93	94
	2 razy na dobę podw. zaślepione-Gryzeofulwina	2 razy na dobę Gryzeofulwina 250 2 razy na dobę	126	16	88	94	87	86
SF 00438	2 tyg.	Lamisil 125	19	3	29	67	11	47
	podw. zaślepione-placebo	2 razy na dobę placebo	19	3	17	47	11	11
39-40OR	6 tyg. 125	Lamisil 125	23	3	68	77	59	65
	2 razy na dobę	2 razy na dobę placebo	18	6	13	0	0	0

Badanie	Typ	Lek	Liczba pacjentów poddanych ocenie	Wycofanie pacjentów z badania	% ujemnych wyników badań mikologicznych		Wyniki kliniczne	
					Koniec leczenia	Obs.	Koniec leczenia	Obs.
200R	podw. zaślepione-placebo	Lamisil 125	16	2	94	100	75	88
	6 tyg. 125 2 razy na dobę	2 razy na dobę Gryzeofulwina 250	12	6	27	55	27	45
	podw. zaślepione-Gryzeofulwina	2 razy na dobę						

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym terbinafina jest dobrze wchłaniana (>70%). Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 250 mg terbinafiny, maksymalne stężenie w osoczu 1,3 µg/ml występuje w ciągu 1,5 godzin po podaniu produktu. W stanie stacjonarnych (70% stanu stacjonarnego jest osiągnięta w ciągu 28 dni) w porównaniu z pojedynczą dawką, maksymalne stężenie terbinafiny było średnio o 25% większe, a AUC w osoczu zwiększyło się 2,3-krotnie.

Dystrybucja

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.

Metabolizm

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 przeciwwgrzybiczych.

Eliminacja

Metabolity są wydalane głównie z moczem. Na podstawie zwiększenia AUC w osoczu okres półtrwania w stanie stacjonarnym oszacowano na ok. 30 godzin. Zastosowanie wielu dawek oraz wykonanie rozszerzonych badań krwi wykazało trójfazową eliminację z okresem półtrwania wynoszącym ok. 16,5 dnia.

Biodostępność

Bezwzględna biodostępność terbinafiny w wyniku metabolizmu pierwszego przejścia wynosi ok. 50%.

Szczególne grupy pacjentów

Nie zaobserwowano żadnych, związanych z wiekiem pacjentów zmian w stężeniu terbinafiny w osoczu w stanie stacjonarnym.

Badania farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki produktu Lamisil wykazały, że klirens tego leku może być zmniejszony do ok. 50% u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) i 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 peroksyosomów, 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 załamaniu 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

Tabletki 125 mg:

Magnezu stearynian, hypromeloza, laktoza jednowodna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), celuloza mikrokrystaliczna.

Tabletki 250 mg:

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

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.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Tabletki z rowkiem są podzielne w celu dawkowania u dzieci w zależności od masy ciała (patrz punkt 4.2).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

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

Lamisil 125 mg: R/1731
Lamisil 250 mg: 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; 12.06.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2020