

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lamisil 250 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 250 mg terbinafina v obliki terbinafinijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Okrogle, bikonveksne tablete, belkaste do rumeno-bele barve, z zarezo na eni strani in vtisnjeno oznako Lamisil 250 na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje:

- Onihomikoze (glivična okužba nohta), ki jo povzročajo dermatofitne glivice.
- Tinea capitis.
- Glivične okužbe kože (Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis) in okužbe kože s kvasovkami, ki jih povzroča rod Candida (na primer Candida albicans), pri katerih na splošno menimo, da je peroralno zdravljenje primerno zaradi mesta, intenzivnosti ali obsega okužbe.

Opozorilo: V nasprotju z zdravilom Lamisil za lokalno uporabo zdravilo Lamisil za peroralno uporabo ni učinkovito pri Pityriasis versicolor (poznana tudi kot Tinea versicolor).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Trajanje zdravljenja je različno, odvisno je od indikacije in od intenzivnosti okužbe.

Odmerjanje

Odrasli

250 mg enkrat na dan.

Priporočeno trajanje zdravljenja

Kožne okužbe:

- Tinea pedis (interdigitalna, plantarni/mokasinski tip): 2 do 6 tednov.
- Tinea corporis, T. cruris: 2 do 4 tedne.
- Kožna kandidiaza: 2 do 4 tedne.

Znaki in simptomi okužbe bodo morda izzveneli šele več tednov po mikološki ozdravitvi.

Okužbe las in lasišča

- Tinea capitis: 4 tedne.

Tinea capitis se pojavlja primarno pri otrocih.

Onihomikoza

Za večino bolnikov uspešno zdravljenje traja od 6 do 12 tednov.

Onihomikoza nohtov na rokah

Pri večini primerov za uspešno zdravljenje okužbe nohtov na rokah zadostuje šest tednov zdravljenja.

Onihomikoza nohtov na nogah

Pri večini primerov za uspešno zdravljenje okužbe nohtov na nogah zadostuje dvanajst tednov zdravljenja.

Pri nekaterih bolnikih s slabo rastjo nohtov utegne biti potrebno dolgotrajnejše zdravljenje. Optimalni klinični učinek je viden nekaj mesecev po mikološki ozdravitvi in prenehanju zdravljenja. To je povezano s časom, ki je potreben za izraščanje zdravega nohta.

Dodatne informacije o posebnih skupinah bolnikov

Okvara jeter

Uporaba zdravila Lamisil je kontraindicirana pri bolnikih s kronično ali aktivno boleznijo jeter (glejte poglavji 4.3. in 4.4).

Okvara ledvic

Uporaba zdravila Lamisil pri bolnikih z okvaro ledvic ni dovolj proučena, zato njihova uporaba pri tej skupini bolnikov ni priporočena (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starostniki

Ni dokazov, ki bi kazali, da je pri starostnikih (starih 65 let in več) potrebno drugačno odmerjanje ali da bi starostniki imeli drugačne neželene učinke kot odrasli. Pri predpisovanju zdravila Lamisil bolnikom v tej starostni skupini je treba upoštevati možnost predobstoječe okvare delovanja jeter ali ledvic (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Otroci, starejši od dveh let in mladostniki

Otroci, ki tehtajo več kot 40 kg: 250 mg (1 tableta) enkrat na dan.

Otroci, ki tehtajo 20-40 kg: 125 mg (1/2 tablete) enkrat na dan.

Zdravilo Lamisil 250 mg tablete ni primerno za uporabo pri otrocih starejših od dveh let in s telesno maso < 20 kg, ker ne moremo doseči priporočenega odmerka.

Za otroke, mlajše od dveh let (navadno < 12 kg), podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Tablete z zarezo se jemljejo peroralno z vodo. Najbolje jih je jemati vsak dan ob istem času, lahko na prazen želodec ali po obroku.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kronična ali aktivna bolezen jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Delovanje jeter

Zdravilo Lamisil je kontraindicirano pri bolnikih s kronično ali aktivno boleznijo jeter. Preden se predpiše zdravilo Lamisil, je treba izvesti test delovanja jeter. Hepatotoksičnost se lahko pojavi tako pri bolnikih s predobstoječo boleznijo jeter kot pri takih brez nje, zato je priporočljivo periodično izvajanje testa delovanja jeter (po 4 do 6 tednih zdravljenja). V primeru poslabšanja testov delovanja jeter je treba zdravljenje z zdravilom Lamisil nemudoma prekiniti. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Lamisil, so poročali o zelo redkih primerih resne odpovedi jeter (ki so se v nekaj primerih končali s smrtjo ali pa je bila potrebna presaditev jeter). V večini primerov odpovedi jeter so imeli bolniki že prej resno sistemsko obolenje (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Bolnike, ki jim predpišemo zdravilo Lamisil, moramo opozoriti, naj nemudoma poročajo o vseh naslednjih znakih in simptomih: trdovratna navzea brez jasnega vzroka, izguba teka, utrujenost, bruhanje, bolečina zgoraj desno v trebuhu ali zlatenica, temen urin ali blede blato. Bolniki s temi simptomi morajo prenehati jemati peroralni terbinafin, bolnikove jetrne funkcije pa je treba nemudoma preiskati.

Učinki na kožo

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Lamisil, so zelo redko poročali o resnih kožnih reakcijah (na primer o Stevens-Johnsonovem sindromu, toksični epidermalni nekrolizi ali z zdravilom povezanim izpuščaju z eozinofilijo in sistemskimi simptomi). Če pride do progresivnega kožnega izpuščaja, je treba zdravljenje z zdravilom Lamisil prekiniti.

Pri bolnikih, ki imajo že ugotovljeno psoriazo ali eritematozni lupus, je potrebna previdnost pri uporabi terbinafina, saj so v okviru uporabe zdravila po njegovem prihodu na trg poročali o izbruhih in poslabšanjih psoriaze in kožnega ter sistemskega eritematoznega lupusa.

Hematološki učinki

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Lamisil, so poročali o zelo redkih primerih krvnih diskrazij (o nevtropeniji, agranulocitozi, trombocitopeniji, pancitopeniji). Če pride do kakršnekoli krvne diskrazije pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lamisil, je treba določiti njeno etiologijo in razmisliti o možnosti spremembe terapevtske sheme, med drugim tudi o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Lamisil.

Delovanje ledvic

Uporaba zdravila Lamisil pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 50 ml/min (0,833 ml/s) ali koncentracija kreatinina v serumu več kot 300 mikromolov/l) ni dovolj proučena, zato njegova uporaba pri tej skupini bolnikov ni priporočena (glejte poglavje 5.2).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

In vitro in *in vivo* študije so pokazale, da terbinafin zavira presnovo, ki jo posreduje CYP2D6. Zato je treba bolnike, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki jih pretežno presnavlja CYP2D6, na primer z nekaterimi predstavniki tricikličnih antidepresivov (TCA), blokatorjev adrenergičnih receptorjev beta, selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI), antiaritmikov (vključno s skupinami 1A, 1B in 1C) in inhibitorjev monoaminooksidaze (MAO-I) tipa B, kontrolirati, še posebno če ima sočasno uporabljano zdravilo majhno terapevtsko širino (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek terbinafina na druga zdravila

Terbinafin lahko poveča učinek ali zviša plazemsko koncentracijo naslednjih zdravil:

Spojine, ki jih pretežno presnavlja CYP2D6

In vitro in *in vivo* študije so pokazale, da terbinafin zavira presnovo, ki jo posreduje CYP2D6. Ta ugotovitev utegne biti klinično pomembna za spojine, ki se pretežno presnavljajo s CYP2D6, na primer za nekatere predstavnike tricikličnih antidepresivov (TCA), blokatorjev adrenergičnih receptorjev beta, selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI), antiaritmikov (vključno s skupinami 1A, 1B in 1C) in inhibitorjev monoaminooksidaze (MAO-I) tipa B, še posebno če imajo tudi majhno terapevtsko širino (glejte poglavje 4.4).

Terbinafin je zmanjšal očistek dezipramina za 82 % (glejte poglavje 4.4).

V študijah pri zdravih osebah z obsežno presnovo dekstrometorfana (ki je antitusik in raziskovalni substrat CYP2D6) je terbinafin povečal presnovno razmerje dekstrometorfana in dekstrorfana v urinu v povprečju za 16-97-krat. Terbinafin lahko torej spremeni obsežno presnovo preko CYP2D6 (genotip) v fenotip upočasnjene presnove preko CYP2D6.

Kofein

Terbinafin je zmanjšal očistek intravensko injiciranega kofeina za 19 %.

Podatki od drugih zdravilih, pri katerih pri sočasni uporabi z zdravilom Lamisil ne pride do interakcij oziroma so te zanemarljive

Sodeč po rezultatih študij, opravljenih *in vitro* in na zdravih prostovoljcih, kaže terbinafin zanemarljiv potencial za zmanjševanje ali povečevanje očistka večine zdravil, ki se presnavljajo preko sistema citokroma P450 (na primer terfenadina, triazolama, tolbutamida ali peroralnih kontraceptivov), z izjemo tistih, ki se presnavljajo preko CYP2D6 (glejte zgoraj).

Terbinafin ne vpliva na očistek antipirina ali digoksina.

Pri bolnicah, ki jemljejo zdravilo Lamisil sočasno s peroralnimi kontraceptivi, so poročali o nekaj primerih menstrualnih nerednosti, čeprav pogostost teh motenj ostaja znotraj okvira pogostosti teh motenj pri bolnicah, ki jemljejo samo peroralne kontraceptive.

Terbinafin lahko zmanjša učinek ali zniža plazemsko koncentracijo naslednjih zdravil

Terbinafin je povečal očistek ciklosporina za 15 %.

Učinek drugih zdravil na zdravilo Lamisil

Plazemski očistek terbinafina lahko povečajo zdravila, ki inducirajo presnovo, zmanjšajo pa zdravila, ki inhibirajo citokrom P450. Kadar je potrebna sočasna uporaba takšnih sredstev, bo mogoče potrebno ustrezno prilagoditi odmerjanje zdravila Lamisil.

Naslednja zdravila lahko povečajo učinek ali povišajo plazemsko koncentracijo terbinafina

Cimetidin je zmanjšal očistek terbinafina za 33 %.

Flukonazol je zvišal C_{max} terbinafina za 52 % in povečal njegovo AUC za 69 %, saj zavira tako encim CYP2C9 kot tudi CYP3A4. Do podobnega povečanja izpostavljenosti lahko pride pri sočasni uporabi terbinafina in drugih zdravilih, ki zavirajo encima CYP2C9 in CYP3A4, kot sta ketokonazol in amiodaron.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinek ali znižajo plazemsko koncentracijo terbinafina

Rifampicin je povečal očistek terbinafina za 100 %.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Za uvedbo posebnih priporočil za ženske v rodni dobi ni na voljo nobenih podatkov.

Nosečnost

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro kontroliranih kliničnih preskušanj glede uporabe terbinafina (glejte poglavje 5.1). V opazovalni kohortni študiji na osnovi podatkov iz registra pri nosečnicah, ki so bile izpostavljene peroralnemu terbinafinu, niso opazili povečanega tveganja za pomembne razvojne nepravilnosti in spontani splav v primerjavi s tistimi, ki niso bile izpostavljene (glejte poglavje 5.1).

Študije na živalih niso pokazale neželenih učinkov terbinafine na plod.

Ker so klinične izkušnje pri nosečnicah omejene, lahko zdravilo Lamisil med nosečnostjo uporabljamo le, če klinično stanje bolnice zahteva zdravljenje s peroralnim terbinafinom ali če potencialna korist za mater odtehta morebitne možne nevarnosti za plod.

Dojenje

Terbinafin prehaja v materino mleko. O učinkih terbinafina na dojenega otroka in vplivu na nastajanje mleka ni podatkov. Največje razmerje med koncentracijo terbinafina v mleku in v plazmi je 7:1, največja pričakovana količina terbinafina, ki jo zaužije dojen otrok, pa je 16 % odmerka, ki ga prejema doječa mati. Najvišjo koncentracijo terbinafina v materinem mleku so izmerili v 6 urah po odmerjanju, nato pa se je koncentracija terbinafina znižala za približno 70 % v času od 6 do 12 ur po odmerjanju.

Zaradi možnih neželenih učinkov zdravila Lamisil pri dojenih otrocih, se je treba odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Študije vpliva na plodnost na podganah niso pokazale neželenega vpliva na plodnost in sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravljenja z zdravilom Lamisil na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Bolniki, pri katerih prihaja do neželenega učinka v obliki omotičnosti, naj se izogibajo vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki zdravila iz kliničnih preskušanj in na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg (preglednica 1) so razvrščeni po organskih sistemih v skladu s klasifikacijo MedDRA. V okviru vsakega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po pogostnosti, pri čemer so najbolj pogosti navedeni najprej. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Razvrstitev posameznega neželenega učinka v kategorijo pogostnosti temelji na naslednjem dogovoru (CIOMS III): zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1 Neželeni učinki zdravila iz kliničnih študij in izkušenj uporabe po prihodu zdravila na trg

Bolezni krvi in limfatičnega sistema občasni zelo redki	Anemija. Nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, pancitopenija.
--	---

Bolezni imunskega sistema zelo redki	Anafilaktoidne reakcije (vključno z angioedemom), kožni in sistemski eritematozni lupus.
Psihiatrične motnje pogosti občasni	Depresija. Anksioznost.
Bolezni živčevja zelo pogosti pogosti občasni	Glavobol. Sprememba okusa*, vključno z agevzijo*, omotičnost. Parestezija in hipestezija.
Očesne bolezni pogosti	Okvara vida.
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta občasni	Tinitus.
Bolezni prebavil zelo pogosti	Napenjanje v trebuhu, zmanjšan apetit, dispepsija, navzea, bolečina v trebuhu, driska.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov redki	Odpoved jeter, hepatitis, ikterus, holestaza, zvišane vrednosti jetrnih encimov (glejte poglavje 4.4).
Bolezni kože in podkožja zelo pogosti občasni zelo redki	Izpuščaj, koprivnica. Fotosenzitivnostna reakcija. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana eksantemska pustuloza, multiformni eritem, toksični kožni izpuščaj, ekfoliativni dermatitis, bulozni dermatitis. Psoriaziformni izpuščaji ali eksacerbacija psoriaze. Alopecija.
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva zelo pogosti	Artralgija, mialgija.
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije pogosti občasni	Utrujenost. Zvišana telesna temperatura.
Preiskave občasni	Zmanjšana telesna masa**.

*Hipogevzija, vključno z agevzijo, se navadno popravi v nekaj tednih po ukinitvi zdravila. Poročali so o posameznih primerih dolgotrajnih motenj čuta za okus.

**Zmanjšana telesna masa je posledica hipogevzije.

Neželeni učinki zdravila iz spontanih poročil in literature (z neznano pogostnostjo)

Podatki o naslednjih neželenih učinkih zdravila izhajajo iz spontanich poročil o izkušnjah z zdravilom Lamisil po njegovem prihodu na trg in iz pregleda literature. Ker so o teh neželenih učinkih poročali prostovoljno, iz populacije neznane velikosti, ni mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti pojavljanja, zato je

pogostnost opredeljena kot neznana. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih v skladu s klasifikacijo MedDRA. V okviru vsakega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2 Neželeni učinki na podlagi spontanih poročil in iz literature (pogostnost neznana)

Bolezni imunskega sistema

Anafilaktična reakcija, serumski boleznij podobna reakcija.

Bolezni živčevja

Anozmija, vključno s trajno anozmijo, hipozmija.

Očesne bolezni

Zamegljen vid, zmanjšana vidna ostrina.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Naglušnost, okvara sluha.

Žilne bolezni

Vaskulitis.

Bolezni prebavil

Pankreatitis.

Bolezni kože in podkožja

Z zdravilom povezan izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Rabdomioliza.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Gripi podobna bolezen.

Preiskave

Zvišana vrednost kreatin-kinaze v krvi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o nekaj primerih prevelikega odmerjanja (do 5 g), ki je povzročilo glavobol, navzeo, epigastrično bolečino in vrtoglavico. Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja vključuje odstranitev zdravila iz telesa, predvsem z uporabo aktivnega oglja, in simptomatsko podporno zdravljenje, če je le-to potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za zdravljenje dermatoloških bolezni, antimikotiki za sistemsko zdravljenje, oznaka ATC: D01BA02

Mehanizem delovanja

Terbinafin je alilamin, ki ima širok spekter delovanja proti patogenim glivicam kože, las in nohtov, med drugim proti dermatofitom, kakršni so *Trichophyton* (na primer *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (na primer *M. canis*), *Epidermophyton floccosum* in kvasovke rodov *Candida* (na primer *C. albicans*) in *Malassezia*. V nizkih koncentracijah je terbinafin fungiciden proti dermatofitom, plesnim in nekaterim dimorfnim glivicam. Njegova aktivnost proti kvasovkam je fungicidna ali fungistatična, odvisno od vrste.

Terbinafin specifično ovira zgodnjo stopnjo biosinteze glivičnega sterola. To povzroči pomanjkanje ergosterola in znotrajcelično kopičenje skvalena, kar povzroči smrt glivične celice. Terbinafin zavira skvalensko epoksidazo v membrani glivične celice. Encim skvalenska epoksidaza ni povezan s sistemom citokroma P450.

Če zdravilo damo peroralno, se terbinafin akumulira v koži, laseh in nohtih v koncentracijah, ki so povezane s fungicidno aktivnostjo.

Klinična učinkovitost in varnost

Na Danskem so od 1. januarja 1997 do 31. decembra 2016 izvajali nacionalno opazovalno kohortno študijo na osnovi podatkov iz registra na kohorti 1.650.649 nosečnosti. Nosečnosti so primerjali na podlagi rezultatov nagnjenosti (propensity scores), pri čemer so primerjali nosečnosti z izpostavljenostjo peroralnemu terbinafinu s tistimi brez izpostavljenosti peroralnemu terbinafinu v razmerju 1:10 in ocenjevali tveganje za pomembne razvojne nepravilnosti (522 v primerjavi s 5220) in za spontani splav (891 v primerjavi z 8910).

Razmerje obolevnosti (POR - prevalence odds ratio) za tveganje za pomembne razvojne nepravilnosti je bilo 1,01 (95-% interval zaupanja (IZ): 0,63-1,62) za nosečnosti, izpostavljene peroralnemu terbinafinu, v primerjavi z neizpostavljenimi nosečnostmi. Razmerje ogroženosti (HR - hazard ratio) za tveganje spontanega splava je bilo 1,06 (95-% IZ: 0,86-1,32) za isto primerjavo. Pri nosečnostih, izpostavljenih peroralnemu terbinafinu, niso ugotovili povečanega tveganja za pomembne razvojne nepravilnosti ali spontani splav.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorbcija

Po peroralni uporabi se terbinafin dobro absorbira (> 70 %) in absolutna biološka uporabnost terbinafina iz zdravila Lamisil je kot posledica metabolizma prvega prehoda približno 50 %. En sam peroralni odmerek 250 mg terbinafina je povzročil povprečno maksimalno plazemsko koncentracijo 1,3 mikrograma/ml v poldrugi uri po aplikaciji. Po 28 dneh, ko so dosežene vrednosti, ki ustrezajo približno 70 % vrednosti v stanju dinamičnega ravnovesja je bila v primerjavi z enim samim odmerkom maksimalna koncentracija terbinafina povprečno za 25 % višja in plazemska AUC se je zvečala za faktor 2,3. Iz povečanja plazemske AUC lahko izračunamo efektivni razpolovni čas ~30 ur. Hrana zmerno vpliva na biološko uporabnost terbinafina (AUC se poveča za manj kot 20 %), vendar ne dovolj, da bi bilo potrebno prilagajanje odmerkov.

Porazdelitev

Terbinafin se močno veže na plazemske beljakovine (99 %). Hitro difundira skozi dermis in se akumulira v lipofilni roženi plasti (stratum corneum). Terbinafin se izloča tudi v loj in tako doseže visoke koncentracije v lasnih mešičkih, laseh in z lojem bogati koži. Obstajajo tudi dokazi, da se terbinafin v prvih nekaj tednih po začetku zdravljenja razporeja v nohtno ploščo.

Biotransformacija

Terbinafin hitro in obsežno presnavlja vsaj sedem izoencimov CYP, k temu največ prispevajo CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 in CYP2C19. Pri biotransformaciji nastanejo presnovki brez protiglivične

aktivnosti, ki se izločajo pretežno z urinom. V stanju ravnovesja niso opazili nikakršnih klinično pomembnih od starosti odvisnih sprememb plazemskih koncentracij terbinafina.

Izločanje

Farmakokinetične študije s posameznimi odmerki pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina < 0,833 ml/s) ali s predobstoječimi boleznimi jeter so pokazale, da se lahko očistek zdravila Lamisil zmanjša za okrog 50 %. Na osnovi večjega števila odvzemov krvi po večkratnem odmerjanju so ugotovili trifazen potek izločanja s končnim razpolovnim časom približno 16 dni in pol.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke študije pri ponavljajočih odmerkih

V dolgotrajnih študijah (do 1 leto) na podganah in psih niso opazili izrazitih toksičnih učinkov pri nobeni od teh živalskih vrst pri peroralnih odmerkih do približno 100 mg/kg na dan. Pri velikih peroralnih odmerkih so ugotovili, da sta možna tarčna organa jetra in mogoče tudi ledvici.

V študijah velikih odmerkov pri opicah so našli refrakcijske nepravilnosti v mrežnici pri večjih odmerkih (raven netoksičnih učinkov 50 mg/kg). Te nepravilnosti so bile povezane s prisotnostjo enega od presnovkov terbinafina v očesnem tkivu in so izginile po ukinitvi zdravila. Te spremembe niso bile povezane s histološkimi spremembami.

V 8-tedenski študiji s peroralnim odmerjanjem na mladih podganah so določili največji odmerek, ki ne povzroča neželenih učinkov (NTEL - no-toxic-effect level) blizu 100 mg/kg/dan, pri čemer so opazili samo nekoliko povečano jetrno maso. Pri odraščajočih psih pa so pri odmerkih ≥ 100 mg/kg/dan (kar ustreza 13-kratniku AUC vrednosti pri deklicah in 6-kratniku pri dečkih) opazili znake motenj centralnega živčnega sistema vključno s posameznimi konvulzivnimi napadi pri posameznih živalih. Do podobnih ugotovitev so prišli pri visoki sistemski izpostavljenosti po intravenski aplikaciji terbinafina odraslim podganam ali opicam.

Genotoksičnost/kancerogenost

Standardna baterija testov genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* ni razkrila dokazov mutagenega ali kancerogenega potenciala.

V dveletni študiji peroralne kancerogenosti pri miših niso ugotovili neoplastičnih ali kakšnih drugih nenormalnih pojavov, ki bi jih lahko pripisali dajanju zdravila v odmerkih 130 (samci) in 156 (samice) mg/kg na dan. V dveletni študiji peroralne kancerogenosti pri podganah so pri samcih pri najvišji ravni odmerka 69 mg/kg na dan našli zvečano incidenco tumorjev jeter. Izkazalo se je, da so spremembe, ki utegnejo biti povezane s proliferacijo peroksisomov, specifične za vrsto, ker jih niso našli v študiji kancerogenosti na miših niti v drugih študijah na miših, psih in podganah.

Vpliv na razmnoževanje

V študiji vpliva na plodnost in razmnoževanje so podganam peroralno dajali terbinafin (10, 50 ali 250 mg/kg/dan) z začetkom 9 tednov (pri samcih) ali 2 tedna (pri samicah) pred parjenjem in nadaljevanjem odmerjanja v obdobju brejosti in laktacije. Učinkov na plodnost ali splošno na razmnoževanja ni bilo. Pri odmerjanju 250 mg/kg/dan (kar ustreza 10-kratniku največjega priporočenega odmerjanja pri ljudeh [MRHD - maximum recommended human dose] na osnovi telesne površine) pa so opazili znake toksičnosti pri starših (zmanjšano pridobivanje telesne mase, zmanjšano pogostnost zanositve in zmanjšano število mladičev v leglu), povečano prenatalno in perinatalno umrljivost mladičev in upočasnen postnatalni razvoj pri mladičih.

V študijah embriofetalnega razvoja pri podganah in kuncih so terbinafin odmerjali peroralno (30, 100 ali 300 mg/kg/dan) v obdobju organogeneze. Pri odmerjanju do najvišjega testiranega odmerka 300 mg/kg/dan pri podganah in kuncih (kar ustreza 12-kratniku oziroma 23-kratniku MRHD na osnovi telesne površine) niso opazili embriotoksičnih ali teratogenih učinkov. Pri subkutanem apliciranju terbinafina (10, 30 ali 100 mg/kg/dan) podganam v obdobju organogeneze niso opazili teratogenih ali embriotoksičnih učinkov pri odmerjanju do 100 mg/kg/dan (kar ustreza 4-kratniku MRHD na osnovi telesne površine).

V študiji perinatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah pri peroralnem odmerjanju terbinafina (30, 100 ali 300 mg/kg/dan) niso opazili neželenih učinkov na brejost in laktacijo pri odmerjanju do 300 mg/kg/dan (kar ustreza 12-kratniku MRHD na osnovi telesne površine). Pri generacijah mladičev F1 in F2 niso opazili z zdravljenjem povezanih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

magnezijev stearat
brezvoden koloidni silicijev dioksid
hipromeloza
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Polivinilkloridni (PVC) pretisni omot, sestavljen iz aluminijaste folije, ki je na eni strani obložena s toplotno zataljenim lakom in PVC prevleko, ali v polipropilenskih (PP) pretisnih omotih, sestavljenih iz lakirane aluminijaste folije, ki je na eni strani obložena s toplotno zataljenim lakom in PP prevleko. Različne sestavine pakiranja, ki so v stiku s tabletami, ustrezajo zahtevam tako Ph.Eur., kot USP.

Škatla vsebuje en pretisni omot po 14 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/02072/003-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02. julij 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 06. maj 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30.10.2024