

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Lamisil 250 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 250 mg terbinafina (u obliku terbinafinklorida).
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bjelkaste do žućkasto-bijele, okrugle, bikonveksne tablete, s urezom na jednoj i utisnutim «LAMISIL 250» na drugoj strani, promjera oko 11 mm.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Gljivične infekcije kože i noktiju uzrokovane skupinama *Trichophyton* (npr. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* i *Epidermophyton floccosum*

1. Oralni Lamisil je indiciran za liječenje infekcija uzrokovanih dermatofitima (Tinea corporis, Tinea cruris i Tinea pedis) kada se oralna terapija smatra prikladnom s obzirom na mjesto, težinu ili proširenost infekcije.
2. Oralni Lamisil je indiciran za liječenje onihomikoze.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

250 mg jednom dnevno.

Trajanje liječenja je različito s obzirom na indikaciju i težinu infekcije.

Infekcije kože

Preporučeno trajanje liječenja je sljedeće:

Tinea pedis (interdigitalni, plantarni/mokasinski tip):	2 do 6 tjedana
Tinea corporis:	4 tjedna
Tinea cruris:	2 do 4 tjedna

Onihomikoza

Trajanje liječenja za većinu bolesnika je između 6 tjedana i 3 mjeseca. Razdoblje liječenja kraće od 3 mjeseca može se očekivati u bolesnika s infekcijom noktiju ruke, infekcijom noktiju noge osim nokta nožnog palca, ili u bolesnika mlađe dobi. U liječenju infekcije noktiju noge, 3 mjeseca su obično dovoljna, iako kod nekih bolesnika može biti potrebno liječenje u trajanju od 6 mjeseci i dulje. Spori rast

nokta tijekom prvih tjedana liječenja može omogućiti identifikaciju onih bolesnika kod kojih će biti potrebno dulje liječenje.

Potpuno povlačenje znakova i simptoma infekcije može se javiti tek nekoliko tjedana nakon mikološkog izlječenja.

Dodatni podaci o posebnim skupinama bolesnika

Oštećenje funkcije jetre

Lamisil tablete su kontraindicirane u bolesnika s kroničnom ili aktivnom bolešću jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega

Primjena Lamisil tableta nije dostatno proučena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega pa se stoga ne preporučuje u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Postmarketinško praćenje sigurnosti peroralne primjene lijeka Lamisil u Velikoj Britaniji, kojim je obuhvaćeno 314 ispitanika dječje dobi, pokazalo je da je profil nuspojava u djece sličan onom u odraslih. Nisu zabilježeni dokazi bilo kakvih novih, neuobičajenih ili težih reakcija od onih viđenih u odrasloj populaciji. Međutim, s obzirom na ograničenost podataka, uporaba u pedijatrijskoj populaciji se ne preporučuje.

Starije osobe

Nema dokaza koji bi ukazivali na to da su starijim bolesnicima (u dobi od 65 i više godina) potrebne drugačije doze ili da se kod njih javljaju nuspojave različite od onih u mlađim bolesnika. Potrebno je, međutim, uzeti u obzir mogućnost oštećenja jetrene ili bubrežne funkcije u ovoj dobnoj skupini (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Način primjene

Tablete s razdjelnom crtom uzimaju se kroz usta s vodom. Po mogućnosti, valja ih uzimati u isto vrijeme svakoga dana, a mogu se uzeti natašte ili nakon obroka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Kronična ili aktivna bolest jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Funkcija jetre

Lamisil tablete su kontraindicirane u bolesnika s kroničnom ili aktivnom bolešću jetre. Prije propisivanja Lamisil tableta potrebno je provesti ispitivanje funkcije jetre i ocijeniti svaku već postojeću bolest jetre.

Hepatotoksičnost se može javiti u bolesnika sa ili bez već postojeće bolesti jetre, stoga se preporučuje periodičko praćenje i provođenje (nakon 4 – 6 tjedana liječenja) testova funkcije jetre. Primjena Lamisil tableta mora se odmah prekinuti u slučaju povišenih vrijednosti testova funkcije jetre.

Vrlo rijetki slučajevi ozbiljnog zatajenja jetre (neki sa smrtnim ishodom, a neki su zahtijevali transplantaciju jetre) prijavljeni su u bolesnika liječenih Lamisil tabletama. U većini slučajeva zatajenja jetre bolesnici su imali ozbiljne sistemske bolesti u podlozi (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.).

Bolesnike kojima se propiše Lamisil tablete potrebno je uputiti da odmah prijave sve znakove i simptome koji upućuju na poremećaj funkcije jetre kao što su svrbež, neobjašnjiva trajna mučnina, smanjen apetit, anoreksija, žutica, povraćanje, umor, bolovi u gornjem desnom dijelu abdomena, tamna mokraća ili

blijeda stolica. Bolesnici s tim simptomima moraju prestati uzimati oralni terbinafin te je odmah potrebno procijeniti bolesnikovu funkciju jetre.

Dermatološki učinci

Ozbiljne kožne reakcije (npr. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, medikamentozni osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima) vrlo su rijetko bile prijavljene u bolesnika koji su uzimali Lamisil tablete. Ako se pojavi progresivni kožni osip, liječenje Lamisil tabletama potrebno je prekinuti.

Lamisil je potrebno uzimati s oprezom u bolesnika s postojećom psorijazom budući da su zabilježeni vrlo rijetki slučajevi egzacerbacije psorijaze.

Hematološki učinci

Vrlo rijetki slučajevi krvnih diskrazija (neutropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, pancitopenija) bili su prijavljeni u bolesnika liječenih Lamisil tabletama. Potrebno je procijeniti etiologiju svake krvne diskrazije koja se pojavi u bolesnika liječenih Lamisil tabletama te razmotriti moguću promjenu režima liječenja, uključujući i prekid liječenja Lamisil tabletama.

Funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 50 ml/min ili serumski kreatinin veći od 300 mikromol/l) primjena Lamisil tableta nije bila dostatno ispitana, pa se stoga njihova primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ne preporučuje (vidjeti dio 5.2.).

Pomoćne tvari

Lamisil tablete sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Ostalo

Lamisil je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika sa sistemskim lupusom eritematosusom budući da su zabilježeni vrlo rijetki slučajevi sistemskog lupusa eritematosusa.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na terbinafin

Klirens terbinafina iz plazme može biti ubrzan lijekovima koji induciraju metabolizam te može biti inhibiran većinom lijekova koji inhibiraju citokrom P450. Ako je nužna istodobna primjena takvih lijekova, može biti potrebno prilagoditi doziranje Lamisila.

Sljedeći lijekovi mogu povećati učinak ili koncentraciju terbinafina u plazmi:

Cimetidin je smanjio klirens terbinafina za 33%.

Flukonazol je povećao C_{max} terbinafina za 52%, a AUC za 69%, zbog inhibicije enzima CYP2C9 i CYP3A4. Slično povećanje u izloženosti može nastati kada se istodobno s terbinafinom primjenjuju drugi lijekovi koji inhibiraju i CYP2C9 i CYP3A4, kao što su ketokonazol i amiodaron.

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinak ili koncentraciju terbinafina u plazmi:

Rifampicin je povećao klirens terbinafina za 100%.

Učinak terbinafina na druge lijekove

Terbinafin može povećati učinak ili koncentraciju u plazmi sljedećih lijekova:

Kofein – terbinafin je smanjio klirens kofeina primijenjenog intravenski za 19%.

Spojevi koji se pretežno metaboliziraju pomoću CYP2D6 - *in vitro* i *in vivo* ispitivanja su pokazala da terbinafin inhibira metabolizam u kojem posreduje CYP2D6. Ovaj nalaz može biti klinički značajan za bolesnike koji primaju lijekove koji se pretežno metaboliziraju pomoću CYP2D6, npr. određene lijekove sljedećih klasa lijekova: triciklički antidepresivi (TCA), beta-blokatori, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), antiaritmici (uključujući klasu 1A, 1B i 1C) te inhibitori monoaminooksidaze tipa B, pogotovo ako oni također imaju uski terapijski indeks (vidjeti dio 4.4.).

Terbinafin je smanjio klirens desipramina za 82%.

U ispitivanjima na zdravim ispitanicima koji su bili karakterizirani kao ekstenzivni metabolizatori dekstrometorfana (antitusika i ispitnog supstrata enzima CYP2D6), terbinafin je povećao metabolički omjer dekstrometorfana/dekstrorfana u mokraći u prosjeku za 16 do 97 puta. Stoga terbinafin može pretvoriti ekstenzivne (genotip) metabolizatore enzima CYP2D6 u slabe (fenotip) metabolizatore.

Podaci o drugim lijekovima primijenjenim istodobno s Lamisilom koji nisu rezultirali ili su rezultirali zanemarivim interakcijama

Ispitivanja provedena *in vitro* i u zdravih dobrovoljaca ukazuju da terbinafin pokazuje zanemariv potencijal inhibiranja ili induciranja klirensa većine lijekova koji se metaboliziraju putem drugih enzima citokroma P450 (npr. tolbutamid, terfenadin, triazolam, oralni kontraceptivi) uz iznimku onih koji se metaboliziraju putem CYP2D6 (vidjeti u nastavku).

Terbinafin ne ometa klirens antipirina ili digoksina.

Nije bilo učinka terbinafina na farmakokinetiku flukonazola. Nadalje, nije bilo klinički značajne interakcije između terbinafina i potencijalnih komedikacija s kotrimoksazolom (trimetoprim i sulfametoksazol), zidovudinom ili teofilinom.

Neki slučajevi menstrualnih nepravilnosti (probojno krvarenje i nepravilni ciklusi) zabilježeni su u bolesnica koje su uzimale Lamisil istodobno s oralnim kontraceptivima, iako incidencija ovih poremećaja ostaje unutar incidencije bolesnica koje uzimaju oralne kontraceptive u monoterapiji.

Terbinafin je smanjio učinak ili koncentraciju u plazmi sljedećih lijekova:

Terbinafin je povećao klirens ciklosporina za 15%.

Rijetki slučajevi promjena u INR-u i/ili protrombinskom vremenu bili su prijavljeni u bolesnika koji su primali terbinafin istodobno s varfarinom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja fetalne toksičnosti u životinja ne upućuju na štetne učinke.

Budući da je kliničko iskustvo s Lamisilom u trudnica vrlo ograničeno, Lamisil se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ukoliko kliničko stanje žene zahtijeva liječenje oralnim terbinafinom i moguće koristi za majku nadmašuju potencijalne rizike za fetus.

Dojenje

Terbinafin se izlučuje u majčino mlijeko i stoga dojilje ne smiju uzimati lijek Lamisil.

Plodnost

Ispitivanja plodnosti provedena na životinjama ne ukazuju na štetne učinke.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena nikakva ispitivanja o učincima liječenja tabletama Lamisil na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici koji osjete omaglicu kao nuspojavu moraju izbjegavati upravljanje vozilima ili rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave su obično blage do umjerene i prolazne. Sljedeće su nuspojave bile uočene u kliničkim ispitivanjima i iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene u skupinama prema učestalosti, na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava Manje često	Anemija
Vrlo rijetko	Neutropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava Vrlo rijetko	Anafilaktoidne reakcije (uključujući angioedem), kožni i sistemski eritemski lupus
Nepoznato	Anafilaktička reakcija, reakcija nalik serumskoj bolesti
Poremećaji metabolizma i prehrane Vrlo često	Smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji Često	Depresija
Manje često	Anksioznost
Poremećaji živčanog sustava Vrlo često	Glavobolja
Često	Disgeuzija* uključujući ageuziju*, omaglica
Manje često	Parestezije, hipoestezija
Nepoznato	Anosmija uključujući trajnu anosmiju, hiposmija
Poremećaji oka Često	Oštećenje vida
Nepoznato	Zamagljeni vid, smanjena vidna oštrina
Poremećaji uha i labirinta Manje često	Tinitus
Vrlo rijetko	Vrtoglavica
Nepoznato	Hipoakuzija, oštećenje sluha

Krvožilni poremećaji Nepoznato	Vaskulitis
Poremećaji probavnog sustava Vrlo često	Probavni simptomi (abdominalna distenzija, dispepsija, mučnina, bolovi u abdomenu, proljev)
Nepoznato	Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči Rijetko	Slučajevi ozbiljne disfunkcije jetre, uključujući zatajenje jetre, povišenje jetrenih enzima, žuticu, kolestazu i hepatitis. Ako se razvije disfunkcija jetre, liječenje Lamisilom mora se prekinuti (vidjeti također dio 4.4.). Postoje izvješća o vrlo rijetkim slučajevima ozbiljnog zatajenja jetre (od kojih su neki imali smrtni ishod, a neki su zahtijevali transplantaciju jetre). U većini slučajeva zatajenja jetre bolesnici su imali ozbiljnu podležeću sistemsku bolest.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva Vrlo često	Osip, urtikarija
Manje često	Reakcije fotosenzibilnosti (uključujući fotodermatozu, alergijske reakcije fotosenzibilnosti i polimorfnu svjetlosnu erupciju).
Vrlo rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, toksična kožna erupcija, ekfolijativni dermatitis, bulozni dermatitis.
	Psorijaziformne erupcije ili egzacerbacije psorijaze. Akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP).
	Ako se pojavi progresivni kožni osip, potrebno je prekinuti liječenje Lamisilom.
	Alopecija
Nepoznato	Medikamentozni osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva Vrlo često	Reakcije mišićno-koštanog sustava (artralgija, mijalgija)
Nepoznato	Rabdomioliza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene Često	Umor
Manje često	Pireksija
Rijetko	Opće loše stanje
Nepoznato	Bolest nalik gripi
Pretrage Manje često	Smanjenje tjelesne mase**

Nepoznato	Povišena kreatin fosfokinaza u krvi
-----------	-------------------------------------

*Hipogeuzija, uključujući ageuziju, koja se obično povuče nekoliko tjedana nakon prekida uzimanja lijeka. Zabilježeni su izolirani slučajevi produljene hipogeuzije.

**Smanjenje tjelesne mase uslijed disgeuzije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Zabilježeno je nekoliko slučajeva predoziranja (do 5 g), uz pojavu glavobolje, mučnine, boli u epigastriju i omaglice. Preporučeno liječenje predoziranja sastoji se od uklanjanja lijeka, prije svega primjenom aktivnog ugljena, i primjene simptomatskog suportivnog liječenja ako je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antimikotici dermatici; Antimikotici za sustavnu primjenu
ATK oznaka: D01BA02

Terbinafin je alilamin sa širokim rasponom antimikotičkog djelovanja. U niskim koncentracijama terbinafin djeluje fungicidno protiv dermatofita, plijesni i nekih dimorfnih gljiva. Djelovanje protiv kvasaca je fungicidno ili fungistatsko, ovisno o vrsti.

Mehanizam djelovanja

Terbinafin specifično ometa gljivičnu biosintezu sterola u ranoj fazi. To dovodi do nedostatka ergosterola i međustaničnog nakupljanja skvalena, što ima za posljedicu smrt gljivične stanice. Terbinafin djeluje putem inhibicije skvalen epoksidaze u staničnoj membrani gljiva. Enzim skvalen epoksidaza nije vezan na sustav citokroma P450.

Kad se primjenjuje oralno, lijek se nakuplja u koži u koncentracijama povezanim s fungicidnim djelovanjem.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, terbinafin se dobro apsorbira (>70%) i apsolutna bioraspodivnost terbinafina iz Lamisil tableta je približno 50% kao rezultat metabolizma prvog prolaska kroz jetru. Nakon unosa jednokratne oralne doze od 250 mg terbinafina, srednja vršna koncentracija u plazmi od 1,30 µg/ml postiže se unutar 1,5 sata nakon primjene. U stanju dinamičke ravnoteže (70-postotno stanje dinamičke ravnoteže postiže se za otprilike 28 dana), vršna koncentracija terbinafina je bila 25 % viša i AUC u plazmi povećan 2,3 puta u usporedbi s jednokratnom dozom. Na bioraspodivnost terbinafina umjereno utječe hrana (povećanje AUC manje od 20 %), što ne zahtjeva prilagodbu doze.

Distribucija

Terbinafin se snažno veže na proteine plazme. Brzo prolazi kroz kožu i nakuplja se u lipofilnom rožnatom sloju. Terbinafin se također izlučuje u loju, tako da dostiže visoke koncentracije u folikulima

dlaka, kosi i koži bogatoj lojem. Postoji također dokaz da terbinafin ulazi i u ploču nokta u prvih nekoliko tjedana nakon početka liječenja.

Biotransformacija

Terbinafin se brzo i opsežno metabolizira putem najmanje sedam CYP izoenzima pri čemu glavni doprinos imaju CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 i CYP2C19. Biotransformacijom nastaju metaboliti bez antimikotičnog djelovanja, koji se pretežno izlučuju putem mokraće.

Eliminacija

Iz povećanja AUC-a u plazmi može se izračunati efektivni poluvijek od ~30 sati. Primjena višestrukih doza nakon koje je uslijedilo ekstenzivno uzorkovanje krvi otkrila je trofaznu eliminaciju s terminalnim poluvijekom od otprilike 16,5 dana.

Posebne populacije

Nisu primijećene promjene farmakokinetike ovisne o dobi, ali brzina eliminacije može biti smanjena kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, što ima kao posljedicu povećanje razine terbinafina u krvi.

Farmakokinetička ispitivanja pojedinih doza u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) ili s postojećom bolesti jetre pokazala su da klirens Lamisila može biti smanjen za oko 50% (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U dugotrajnom ispitivanju (do 1 godine) na štakorima i psima nisu uočeni izraženi toksični učinci kod oralnih doza od oko 100 mg/kg dnevno u nijedne vrste. Kod visokih oralnih doza, jetra, a možda i bubrezi, identificirani su kao mogući ciljni organi.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti kod oralne primjene na miševima nisu pronađeni nikakvi neoplastični ili drugi nenormalni nalazi koji bi se mogli pripisati primjeni u dozama od 130 (mužjaci) i 156 (ženke) mg/kg dnevno. U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti kod oralne primjene na štakorima opažena je povećana učestalost tumora jetre u mužjaka s najvišim doziranjem od 69 mg/kg na dan. Pokazalo se da su promjene koje bi mogle biti povezane s proliferacijom peroksisoma specifične za tu vrstu, budući da nisu uočene u ispitivanju kancerogenosti na miševima, psima ili majmunima.

Tijekom ispitivanja visokih doza na majmunima primijećene su nepravilnosti refrakcije u retini s višim dozama (razina netoksičnog učinka 50 mg/kg). Te su nepravilnosti bile povezane s prisutnošću metabolita terbinafina u očnom tkivu i nestale su nakon prestanka primjene lijeka. Nisu bile povezane s histološkim promjenama.

Standardna skupina testova genotoksičnosti *in vitro* i *in vivo* nije otkrila dokaze mutagenog ili klastogenog potencijala.

Nisu opaženi neželjeni učinci na plodnost i druge parametre reprodukcije u ispitivanjima na štakorima i kunićima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
hipromeloza

natrijev škroboglikolat
celuloza, mikrokristalična.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC blister pakiranje koje sadrži 14 tableta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Hrvatska d.o.o.
Radnička cesta 37 b
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-798097379

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. prosinca 1993.
Datum posljednje obnove: 04. rujna 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10.11.2020.