

**Lamisil®**  
**(terbinafine)**

таблетки 125 mg и 250 mg

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

Автор: Д-р Ариан Фалконие, Д-р Габриеле Хюлс, Д-р Кияокян  
Люти-Пенг

Дата на одобрение от РІВ: 8.12.1997, промяна от 03.03.2000, 23.10.2001,  
10.08.2004, 14.10.2004 и 22.03.2005 г.

Дата на публикуване: 07.04.2005 г.

Статус на документа: Окончателен

Брой страници: 9



**1. Търговско име на лекарствения продукт**

LAMISIL®/ ЛАМИЗИЛ® таблетки 125 mg и 250 mg.

**2. Количествен и качествен състав**

Лекарственото вещество е terbinafine hydrochloride.

**Таблетки (с делителна черта) 125 mg за приложение при деца**

Всяка таблетка съдържа 125 mg тербинафин като хидрохлорид.

**Таблетки (с делителна черта) 250 mg**

Всяка таблетка съдържа 250 mg тербинафин като хидрохлорид.

За помощните вещества вж. раздел 6.1 Списък на помощните вещества.

**3. Лекарствена форма**

Таблетки за перорално приложение.

**4. Клинични данни****4.1. Показания**

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

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

**4.2. Дозировка и начин на приложение**

Продължителността на лечението варира според индикациите и тежестта на инфекцията.

**Деца**

Няма данни за приложението при деца под 2 годишна възраст (обикновено &lt; 12 kg).

Деца с телесно тегло &lt; 20 kg

62.5 mg (1/2 таблетка от 125 mg)  
веднъж дневно

Деца с телесно тегло от 20 kg до 40 kg

125 mg (1 таблетка от 125 mg)  
веднъж дневно

Деца с телесно тегло &gt; 40 kg

250 mg (2 таблетки от 125 mg)  
веднъж дневно**Възрастни**

250 mg веднъж дневно.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	
11614 / 11615 12.10.05	
681/ 13.09.05	Мелл,



### Кожни инфекции

Препоръчителна продължителност на лечението:

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

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

### Инфекции по окосмената част на главата

Препоръчителна продължителност на лечението:

- Tinea capitis: 4 седмици

Tinea capitis се развива предимно при деца.

### Онихомикоза

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

### Онихомикоза по ръцете

В повечето случаи е достатъчен терапевтичен курс от 6 седмици.

### Онихомикоза по краката

В повечето случаи е достатъчен терапевтичен курс от 12 седмици.

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

### Приложение на LAMISIL® при пациенти в напреднала възраст

Няма данни, които да предполагат, че пациентите в напреднала възраст се нуждаят от различна дозировка или, че нежеланите реакции при тях се различават от тези при по-младите пациенти. При приложение на таблетната форма в тази възрастова група, трябва да се отчита възможността за нарушена чернодробна или бъбречна функция (вж. 4.4 "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба").

### Приложение на LAMISIL® при деца

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

### 4.3. Противопоказания

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

### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

LAMISIL® не се препоръчва при пациенти с хронично или активно чернодробно заболяване. Преди да бъде назначен LAMISIL® е необходимо да се направи оценка на предишно чернодробно заболяване. Хепатотоксичност може да възникне при пациенти с или без предшестващо чернодробно заболяване. Пациентите, на които е предписан LAMISIL® трябва да бъдат предупредени да информират лекаря незабавно за всички симптоми на персистиращо гадене с неясна причина, анорексия, умора, повръщане, коремна болка в дясната горна част или жълтеница, поемняване на



урината или изследяване на изпражненията. Пациентите с подобни симптоми трябва да преустановят пероралния прием на тербинафин и незабавно да се направи оценка на чернодробната им функция.

Пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс под 50 ml/min или серумен креатинин над 300 µmol/L) трябва да приемат половината от нормалната доза.

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

Таблетките LAMISIL® 125 mg съдържат лактоза (21 mg/таблетка). Пациентите с рядко срещани наследствени проблеми на галактозна непоносимост, тежък лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат LAMISIL® таблетки 125 mg.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

##### Ефект на други лекарствени продукти върху *terbinafine*

Плазменият клирънс на *terbinafine* може да се ускори от лекарства, които индуцират метаболизма и може да се инхибира от лекарства, които инхибират метаболизма на P450. Когато се налага едновременно приложение на тези лекарства може да се наложи дозата на LAMISIL® да се коригира.

**Следните лекарствени продукти може да увеличат ефекта или плазмената концентрация на *terbinafine***

Cimetidine понижава клирънса на *terbinafine* с 33%.

**Следните лекарствени продукти може да понижат ефекта или плазмените концентрации на *terbinafine***

Rifampicin повишава клирънса на *terbinafine* със 100%.

##### Ефект на *terbinafine* върху другите лекарствени продукти

Според резултатите от проучванията *in vitro* и при здрави доброволци, *terbinafine* показва пренебрежим потенциал за инхибиране или увеличаване на клирънса на повечето лекарства, които се метаболизират чрез цитхром P450 изоензимите (напр. терфенадин, триазолам, толбутамид и перорални контрацептиви) с изключение на лекарствата, метаболизирани чрез CYP2D6 (вж. по-долу).

Тербинафин не повлиява клирънса на антипирин или дигоксин.

Някои случаи на нередовен менструален цикъл са били докладвани при пациенти, приемащи LAMISIL® едновременно с перорални контрацептиви, въпреки че появата



на тези нарушения остава сходна със степента на поява при пациентки, приемащи само перорални контрацептиви.

**Terbinafine може да повиши ефекта или плазмената концентрация на следните лекарствени продукти**

#### **Caffeine**

Terbinafine понижава клирънса на приложениия интравенозно кофеин с 19%.

#### **Лекарства, метаболизирани главно чрез CYP 2D6**

Проучванията *in vitro* и *in vivo* показват, че тербинафин потиска метаболитния през CYP2D6 метаболитизъм. Тези резултати може да имат клинично значение при вещества, които се метаболитизират главно през този ензим, като напр. някои от представителите на следните групи лекарства: трициклични антидепресанти (ТА), бета-блокери, селективни инхибитори на серотониновия транспорт (SSRI), антиаритмични клас 1С и моноаминоксидазни инхибитори (MAO-инхибитори) тип Б, и ако те имат и малък терапевтичен прозорец (вж. "Предупреждения и предпазни мерки").

Тербинафин понижава клирънса на desipramine с 82%.

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

Тербинафин повишава клирънса на циклоспорин с 15%.

#### **4.6. Употреба по време на бременност и кърмене**

##### **Бременност**

Проучванията върху животни за токсичност върху плода и въздействие върху фертилитета не предполагат поява на нежелани реакции. Поради твърде ограничения клиничен опит при бременни, LAMISIL® не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаи, когато потенциалните предимства за майката превишават възможните рискове за плода.

##### **Кърмене**

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

#### **4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма данни дали LAMISIL® засяга способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8. Нежелани реакции**

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

Нежеланите реакции са подредени по честота според следната класификация: често ( $\geq 1/10$ ), често ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечесто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), рядко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), много рядко ( $< 1/10000$ ), в това число и отделни случаи.

Таблица 1.



<b>Нарушения на кръвоносната и лимфната системи</b> Много редки	Неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения
<b>Нарушения на имунната система</b> Много редки	Анафилактоидни реакции (включително ангиоедем), кожен и системен лупус еритематозус
<b>Нервна система и психиатрични нарушения</b> Чести  Нечести	Главоболие.  Нарушения във вкуса, включително загуба на вкуса, които най-често се възстановяват няколко седмици след спиране на лекарството. Били са докладвани изолирани случаи на продължителни нарушения на вкуса. При много тежки случаи е наблюдавано значително понижаване на приема на храна, водещо до значителна загуба на тегло.
<b>Гастроинтестинални нарушения</b> Много чести	Стомашно-чревни симптоми (усещане за пълен стомах, загуба на апетит, диспепсия, гадене, лека коремна болка, диария)
<b>Хепато-билиарни нарушения</b> Редки	Хепатобилиарна дисфункция (предимно холестатична по природа), включително много редки случаи на сериозна чернодробна недостатъчност (някои с фатален изход или изискващи чернодробна трансплантация). В мнозинството от случаите на чернодробна недостатъчност, пациентите са имали сериозни подлежащи системни заболявания и причинно-следствената връзка с приема на LAMISIL® е несигурна.
<b>Нарушения на кожата и подлежащите тъкани</b> Много чести  Много редки	Нетезки форми на кожни реакции (обрив, уртикария). Сериозни кожни реакции (напр. синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, остра генерализирана екзантемна пустулоза). Псориазис-подобни пристъпи и изостряне на псориазис*. Загуба на коса въпреки, че причинно-следствена връзка не е установена.
<b>Мускулно-скелетна, съединителна тъкан и нарушения на костите</b> Много чести	Мускулно-скелетни реакции (артралгия, миалгия)
<b>Общи нарушения</b> Много редки	Умора.

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



## 4.9. Предозиране

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

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

## 5. Фармакологични характеристики

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Перорално противогъбично средство (АТК код D01 B A02).

Тербинафин е алиламин с широк спектър на действие срещу гъбични патогени по кожата, окосмената част на главата и ноктите, вкл. дерматофити от рода *Trichophyton* (напр. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (напр. *M. canis*), *Epidermophyton floccosum* и дрожди от рода *Candida* (напр. *C. albicans*) и *Pityrosporum*. В ниски концентрации тербинафин има фунгициден ефект срещу дерматофити, плесени и някои диморфни гъби. Действието му спрямо дрождите е фунгицидно или фунгистатично в зависимост от вида им.

Тербинафин специфично повлиява ранната фаза на биосинтезата на стероли при гъбичките. Това води до дефицит на ергостерол и до интрацелуларно натрупване на сквален, в резултат на което гъбичната клетка умира. Тербинафин действа чрез инхибиране на сквален-епоксидазата в клетъчната мембрана на гъбичките. Ензимът сквален-епоксидаза не е свързан със системата на цитохром P450.

Тербинафин не оказва влияние върху метаболизма на хормони или други лекарствени средства.

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

### 5.2. Фармакокинетични свойства

След перорално приложение, тербинафин се абсорбира добре (>70%) и абсолютната бионаличност на тербинафин от LAMISIL® таблетки, като резултат от first-pass метаболизма е приблизително 50%. Единична перорална доза от 250 mg, тербинафин осигурява средна пикова плазмена концентрация от 1.3 µg/ml в рамките на 1.5 часа след приемане. В стабилно състояние, в сравнение с еднократна доза, пиковата концентрация на тербинафин е средно с 28% по-висока и плазмената AUC нараства с фактор 2.3. От повишението на AUC може да се изчисли ефективен полуживот от ~ 30 часа. Бионаличността на тербинафин се повлиява умерено от приема на храна (повишение на AUC по-малко от 20%), но това не налага адаптиране на дозата.

Тербинафин се свързва във висока степен с плазмените протеини (99%). Той бързо дифундира през дермата и се концентрира в липофилния стратум корнеум. Тербинафин се секретира също и в себума, като по този начин се осигурява висока концентрация в космения фоликул, косъма и богатата на себум кожа. Съществуват



доказателства, че тербинафин се рапределя в нокътната плочка през първите няколко седмици след започване на терапия.

Тербинафин се метаболизира бързо и в голяма степен през минимум 7 изоензима от CYP суперфамилията, като с основно значение са CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 и CYP2C19.

След биотрансформацията се образуват метаболити, без антимикотична активност, които се екскретират основно в урината. Крайният елиминационен полуживот е 17 часа. Няма данни за кумулиране. Не са наблюдавани възрастово зависими промени в плазмената концентрация на LAMISIL® в условията на стабилно състояние, но степента на елиминиране може да бъде намалена при пациенти с бъбречни или чернодробни нарушения, което да доведе до по-високи плазмени концентрации на лекарствения продукт.

Фармакологични проучвания с единични дози при пациенти с предшестващо чернодробно заболяване (креатининов клирънс < 50 mL/min) са показали, че клирънса на Lamisil може да се понижи с около 50%.

### 5.3. Преклинични данни за безопасност

В дългосрочни проучвания (до 1 година) при плъхове и кучета не са наблюдавани изразени токсични ефекти и при двата животински вида, при перорални дозировки до 100 mg/kg дневно. При високи перорални дозировки, като потенциални таргетни органи са идентифицирани черния дроб и бъбреците.

В двугодишно проучване за карциногенност при мишки не са наблюдавани неопластични или други аномалии, които може да се свържат с проведеното лечение. Пероралната доза е била до 130 mg/kg телесно тегло дневно при мъжките екземпляри и съответно 156 mg/kg телесно тегло дневно при женските. В друго двугодишно проучване за канцерогенност при плъхове е наблюдавана повишена честота на чернодробните тумори при мъжките екземпляри при най-високите използвани перорални дози от 69 mg/kg телесно тегло дневно. Тези промени, които може да бъдат свързани с пероксизомна пролиферация, са видовоспецифични при плъхове, защото те не са наблюдавани в проучванията за канцерогенност при мишки и в други проучвания при мишки, кучета или маймуни.

По време на проучвания с високи дози преорално приложен тербинафин при маймуни, са наблюдавани нарушения в симетрията на пречупването в ретината (NOAEL - 50 mg/kg). Тези нарушения се свързват с наличието на метаболит на тербинафина в очните тъкани и са отзвучали след спиране на лекарството. Те не се свързват с хистологични промени.

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

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

125 mg: magnesium stearate; hydroxypropylmethyl cellulose; microcrystalline cellulose; lactose; sodium carboxymethyl starch.

250 mg: magnesium stearate; silica colloidal anhydrous; hydroxypropylmethyl cellulose; microcrystalline cellulose; lactose; sodium carboxymethyl starch.





## 6.2. Несъвместимости

Не са известни.

## 6.3. Срок на годност

Таблетки от 125 mg: 5 години от датата на производство.

Таблетки от 250 mg: 5 години от датата на производство.

## 6.4. Специални предупреждения при съхранение

- Да се пази от светлина.
- Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

## 6.5. Вид и съдържание на контейнера

Таблетки от 125 mg: лекарствената форма е пакетирана в блистерни опаковки от поливинил хлорид (PVC), затворени от алуминиево фолио, покрито от едната страна с термично запечатан лак и PVC покритие или блистерни опаковки от полипропилен (PP), затворени от алуминиево фолио, покрито от едната страна с термично запечатан лак и PP покритие. Различните опаковъчни материали, които са в контакт с таблетките отговарят на изискванията както на Ph. Eur., така и на USP.

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

## 6.6 Опаковка

Таблетки 125 mg x 14

Таблетки 250 mg x 14

## 7. Притежател на разрешението за употреба

Novartis Pharma Services Inc.  
Lichtstrasse 35,  
CH 4056, Basel  
Switzerland

## 8. Представител на притежателя на разрешението за употреба

Novartis Pharma Services Inc.  
Бизнес Парк София  
сграда 11А, ет. 1, Младост 4  
София 1715  
Тел: 02/976 98 28  
Факс: 02/976 98 29

## 9. Регистрационен номер

Таблетки 125 mg x 14 - 20020371

Таблетки 250 mg x 14 - 20020372

## 10. Дата на последната редакция на текста: 07.04.2005 г.

