

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lamisil® 250 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Aktīvā viela ir terbinafīna hidrohlorīds (*Terbinafini hydrochloridum*).

1 tablete satur 250 mg terbinafīna (hidrohlorīda veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes iekšķīgai lietošanai.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

- Onihomikoze (nagu sēnīšu infekcija), ko izraisa dermatofīta sēnīte;
- *Tinea capitis*;
- Ādas sēnīšu infekcijas, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea pedis*, kad nepieciešama infekcijas lokalizācijai, smagumam un plašumam atbilstoša iekšķīga terapija.

Piezīme: atšķirībā no lokāli lietojamā Lamisil®, iekšķīgi lietojamā forma nav efektīva *pityriasis versicolor* ārstēšanai.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanas ilgums mainās atkarībā no indikācijām un infekcijas smaguma.

Pediatriskā populācija

Nav pieejami dati par lietošanu bērniem, jaunākiem par 2 gadiem (parasti <12 kg).

Bērni ar svaru 12-20 kg	62,5 mg/dienā	1 reizi dienā
Bērni ar svaru 20-40 kg	125 mg (puse no 250 mg tabletes)	1 reizi dienā
Bērni ar svaru >40 kg	250 mg (viena 250 mg tablete)	1 reizi dienā

Pieaugušajiem

250 mg vienu reizi dienā.

Ādas infekcijas

Ieteicamais ārstēšanas ilgums:

- *Tinea pedis* (starppirkstu, pēdas/mokasīnu tips): 2 līdz 6 nedēļas.
- *Tinea corporis*, *cruris*: 2 līdz 4 nedēļas.
- Ādas kandidāze: 2 līdz 4 nedēļas.

Pilnīga infekcijas simptomu izzušana sagaidāma dažas nedēļas pēc mikoloģiskas ārstēšanas kursa.

Matu un galvas matainās daļas infekcijas

Ieteicamais ārstēšanas ilgums:

- *Tinea capitis*: 4 nedēļas.

Tinea capitis galvenokārt sastopama bērniem.

Onihomikoze

Vairumam pacientu veiksmīgas ārstēšanas ilgums ir no 6 līdz 12 nedēļas.

Roku pirkstu nagu onihomikoze

Vairumā gadījumu pirkstu nagu infekcijas ārstēšanai pietiek ar 6 nedēļām.

Kāju pirkstu nagu onihomikoze

Vairumā gadījumu kāju nagu infekcijas ārstēšanai pietiek ar 12 nedēļām. Dažiem pacientiem ar palēninātu nagu augšanu nepieciešama ilgstošāka terapija. Optimāls klīniskais efekts vērojams dažus mēnešus pēc mikoloģiskas ārstēšanas kursa un ārstēšanas pārtraukšanas. Tas izskaidrojams ar laika periodu, kas nepieciešams veselu nagu ataugšanai.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Lamisil® tabletes nav ieteicams lietot pacientiem ar hronisku vai akūtu aknu slimību (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nieru darbības traucējumi

Lamisil® tablešu lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pilnībā izpētīta, tādēļ šiem pacientiem Lamisil® lietot nav ieteicams (skatīt apakšpunktu 4.4 un 5.2).

Lamisil® lietošana gados vecākiem pacientiem

Nav pierādījumu tam, ka gados vecākiem pacientiem būtu nepieciešama atšķirīga dozēšana vai novērotas atšķirīgas blakusparādības kā jauniem cilvēkiem. Ordinējot Lamisil® tabletes šīs vecuma grupas pacientiem, jāņem vērā iepriekš pastāvošu aknu vai nieru funkcijas traucējumu iespēja (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pediatriskā populācija

Bērni, kuri ir vecāki par diviem gadiem, labi panes Lamisil® tabletes.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret terbinafinu un/vai jebkuru no palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Iedarbība uz aknām

Lamisil® tabletes nav ieteicams lietot pacientiem ar hroniskiem vai akūtiem aknu darbības traucējumiem. Pirms Lamisil® izrakstīšanas, nepieciešama rūpīga esošās aknu slimības novērtēšana. Hepatotoksicitāti var novērot pacientiem gan bez aknu darbības traucējumiem, gan ar jau esošiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar Lamisil®, ļoti reti novēroja smagus aknu mazspējas gadījumus (dažos gadījumos ar letālu iznākumu vai ar nepieciešamību veikt aknu transplantāciju). Lielākajā daļā aknu mazspējas gadījumu pacientiem konstatēja jau esošu smagu sistēmisku slimību un tādēļ to cēloņsakarība ar Lamisil® tablešu lietošanu ir neskaidra (skatīt apakšpunktu 4.8). Pacienti, kuriem ordinēts Lamisil®, pacients jābrīdina nekavējoties ziņot par gadījumiem, kad novērota ilgstoša nepārejoša slikta dūša, ēstgribas zudums, nogurums, sāpes vēdera augšdaļas labajā pusē, dzelte, tumšs urīns vai gaiši izkārnījumi. Pacientiem, kuriem novēroti šie simptomi, jāpārtrauc terbinafina iekšējā lietošana un nekavējoties jāveic aknu funkcionāla pārbaude.

Ādas reakcijas

Pacientiem, kuri lietoja Lamisil® tabletes, retos gadījumos novēroja nopietnas ādas reakcijas (piemēram, Stīvena-Džonsona sindromu, toksisku epidermālo nekrolīzi). Ja parādās progresējoši ādas izsitumi, Lamisil® terapija ir jāpārtrauc.

Hematoloģiskie traucējumi

Pacientiem, kuri lietoja Lamisil® tabletes, ļoti retos gadījumos novēroja diskrāziju (neitropēniju, agranulocitozi, trombocitopēniju un pancitopēniju). Pacientiem, kuri lieto Lamisil® tabletes, jebkuras asins diskrāzijas gadījumā nepieciešams rūpīgi izvērtēt tās etioloģiju un apsvērt iespēju piemērot citu terapijas režīmu, tai skaitā pārtraukt ārstēšanu ar Lamisil® tabletēm.

Iedarbība uz nierēm

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <50 ml/min. vai seruma kreatinīns >300 μmol/l) Lamisil® tablešu lietošana nav pilnībā izpētīta, tādēļ Lamisil® lietošana šiem pacientiem nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 5.2).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Saskaņā ar pētījumiem, kas izdarīti *in vitro* un *in vivo*, terbinafīns inhibē CYP2D6 metabolismu. Tādēļ pacientus, kuri vēl papildus vienlaicīgi lieto tādas zāles, kuras pārsvarā metabolizē CYP2D6 enzīms, piemēram, tricikliskos antidepresantus, bēta-blokatorus, selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus (SSAI), 1A, 1B un 1C klases antiaritmiskos līdzekļus un B tipa monoamino oksidāzes inhibitorus (MAO), jāturpina novērot, it īpaši, ja lietotajām zālēm ir šaurs terapeitiskās darbības platums (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz terbinafīnu

Terbinafīna plazmas klīrensu var paaugstināt tādas zāles, kas aktivē metabolismu, bet palēnināt - zāles, kas inhibē citohromu P450. Ja šādu zāļu vienlaicīga lietošana ir nepieciešama, Lamisil® tablešu deva attiecīgi jāpiemēro.

Sekojošas zāles var palielināt terbinafīna iedarbību vai koncentrāciju plazmā.

Cimetidīns pazemina terbinafīna plazmas klīrensu par 33%.

Sekojošas zāles var pazemināt terbinafīna iedarbību vai koncentrāciju plazmā.

Rifampicīns palielina terbinafīna plazmas klīrensu par 100%.

Terbinafīna ietekme uz citām zālēm

Saskaņā ar pētījumiem, kas izdarīti *in vitro* un ar veselīgiem brīvprātīgajiem, terbinafīnam novēro nenozīmīgu iespēju nomākt vai paaugstināt to zāļu klīrensu, kas tiek metabolizētas ar citohroma P450 sistēmu palīdzību (piemēram, terfenadīns, triazolāms, tolbutamīds vai iekšķīgi lietojamie kontraceptīvie līdzekļi) izņemot tās zāles, kas tiek metabolizētas caur CYP2D6 (skatīt zemāk).

Terbinafīnam nav mijiedarbības ar antipīrīnu un digoksīnu.

Lietojot kopā ar iekšķīgi lietojamie kontraceptīvie līdzekļi, dažām pacientēm novēroti menstruālā cikla traucējumi, taču šādi traucējumi ir arī viena no visbiežākajām blakusparādībām pacientēm, kuras lieto tikai iekšķīgi lietojamās kontracepcijas līdzekļus.

Terbinafīns var palielināt sekojošu zāļu efektu vai koncentrāciju plazmā

Kofeīns

Terbinafīns samazina intravenozi ievadīta kofeīna plazmas klīrensu par 19%.

Savienojumi, kurus pārsvarā metabolizē CYP2D6

Saskaņā ar pētījumiem, kas izdarīti *in vitro* un *in vivo*, terbinafīns inhibē CYP2D6 enzīma mediēto metabolismu. Šim atklājumam ir būtiska klīniskā nozīme savienojumiem, kurus metabolizē CYP2D6 enzīms, piemēram, tricikliskie antidepresanti, bēta-blokatori, selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI), 1A, 1B un 1C klases antiaritmiskie līdzekļi un B tipa monoamino

oksidāzes inhibitori (MAO), it īpaši, ja tiem arī ir šaurs terapeitiskās darbības platums (skatīt apakšpunktu 4.4).

Terbinafīns pazemina dezipramīna plazmas klīrensu par 82%.

Terbinafīns var pazemināt sekojošu zāļu efektu vai koncentrāciju plazmā

Terbinafīns palielina ciklosporīna plazmas klīrensu par 15%.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Augļa toksicitātes un fertilitātes pētījumi dzīvniekiem nenorāda uz nevēlamu iedarbību. Klīniski pētījumi ar grūtniecēm ir ļoti maz, tāpēc Lamisil® tabletes neiesaka lietot grūtniecības laikā, ja vien sagaidāmais ieguvums nepārsniedz potenciālo risku.

Zīdīšanas periods

Terbinafīns izdalās mātes pienā, tāpēc mātēm, kuras iekšķīgi lieto Lamisil®, nevajadzētu barot bērnu ar krūti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu Lamisil® tablešu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti, kuriem kā nevēlama blakusparādība attīstās reibonis, jāizvairās no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Visumā, Lamisil® panesamība ir laba. Blakusparādības parasti ir vieglas līdz vidēji smagām un pārejošām. Sekojošas blakusparādības tika novērotas klīniskajos pētījumos un pēc produkta parādīšanās tirgū.

Blakusparādības (Tabula Nr. 1) tiek iedalītas pēc biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) ieskaitot atsevišķus ziņojumus.

Tabula Nr. 1

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Neitropēnija, agranulocitoze, trombocitopēnija vai pancitopēnija.
Imūnās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Anafilaktoīdas reakcijas (ieskaitot angioedēmu), ādas un sistēmiskā sarkanā vilkēde.
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Galvassāpes
Retāk	Garšas traucējumi, ieskaitot garšas sajūtas izzušanu, kas parasti atgriežas dažas nedēļas pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Ir saņemti daži ziņojumi par ilgstošiem garšas traucējumiem. Tikai dažos gadījumos novēroja uzņemtas pārtikas samazināšanos, kas izraisīja ievērojamu svara zudumu.
Ļoti reti	Reibonis, parestēzija un hipoestēzija.
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Reti	Aknu un žultsceļu traucējumi (galvenokārt holestātiska rakstura), ļoti retos gadījumos

	aknu mazspēja (ar letālu iznākumu vai ar nepieciešamību pēc aknu transplantācijas). Vairākumā aknu mazspējas gadījumu pacienti atradās smagā sistēmiskā stāvoklī un tā saistība ar Lamisil® lietošanu ir neskaidra.
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi (pilnuma sajūta vēderā, apetītes zudums, dispepsija, slikta dūša, vieglas sāpes vēderā, caureja)
Āda un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Vieglas ādas reakcijas formas (izsitumi, nātrene)
Ļoti reti	Smagas ādas reakcijas (piemēram, Stīvena-Džonsona sindroms, toksiska epidermāla nekrolīze), akūtas ģeneralizētas ekzantematozas pustulas. Psoriāzveida bojājumi vai psoriāzes paasinājumi. Matu izkrišana, kaut arī cēloniska likumsakarība nav noskaidrota.
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Skeleta-muskuļu reakcijas (artralģijas, mialģijas).
Vispārēji traucējumi	
Ļoti reti	Nogurums

Citas nevēlamas blakusparādības, kas reģistrētas pēcreģistrācijas perioda spontānos ziņojumos

Tālāk minētās blakusparādības minētas pēcreģistrācijas periodā saņemtajos spontānos ziņojumos un sagrupētas pa orgānu sistēmām. Tā kā par šīm blakusparādībām ziņots brīvprātīgi un no nenoteikta skaita pacientu grupas, nav iespējams vienmēr noteikt to biežumu.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi: anēmija.

Imūnās sistēmas traucējumi: anafilaktiskas reakcijas, seruma slimībai līdzīgas reakcijas.

Asinsvadu sistēmas traucējumi: vaskulīts.

Nervu sistēmas traucējumi: anosmija, tai skaitā hroniska anosmija, hiposmija.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi: pankreatīts.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi: rabdomiolīze.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā: gripai līdzīgi simptomi, drudzis.

Izmeklējumi: paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs.

4.9 Pārdozēšana

Ir reģistrēti daži pārdozēšanas gadījumi (līdz 5 g), kas izpaudās kā galvassāpes, slikta dūša, sāpes epigastrijā un reibonis.

Ieteicamā pārdozēšanas ārstēšana ietver zāļu izvadīšanu, galvenokārt ordinējot aktīvo ogli, ja nepieciešams, jāordinē simptomātiska uzturošā terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: iekšķīgi lietojams pretsēnišu līdzeklis, ATĶ kods: D01BA02

Terbinafīns ir allilamīns ar plašu iedarbības spektru uz ādas, matu un nagu patogēnajām sēnītēm, ieskaitot dermatofītus, tādus kā *Trichophyton* (piemēram, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (piemēram, *M. canis*), *Epidermophyton floccosum* un rauga sēnītes no *Candida* ģints (piemēram, *Candida albicans*) un *Pityrosporum*. Zemās koncentrācijās terbinafīns darbojas fungicīdi pret dermatofītiem, pelējumiem un dažām dimorfiskām sēnēm. Tā iedarbība uz rauga sēnītēm, atkarībā no ģints, ir fungicīda vai fungistātiska. Terbinafīns specifiski iedarbojas uz fungālo sterolu biosintēzi agrīnā fāzē. Tas izraisa ergosterola trūkumu un intracelulāru skvalēna akumulāciju, kā rezultātā sēnīšu šūna iet bojā. Terbinafīns darbojas sēnīšu šūnas membrānā inhibējot skvalēna epoksidāzi. Enzīms skvalēna epoksidāze nav saistīts ar citohroma P450 sistēmu. Lietojot iekšķīgi, zāles koncentrējas ādā, matos un nagos tādā līmenī, kas nodrošina fungicīdu aktivitāti.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Lietojot iekšķīgi, terbinafīns tiek labi absorbēts (>70%) un absolūtā terbinafīna biopieejamība no Lamisil® tabletēm pirmā loka metabolismā ir aptuveni 50%. Pēc vienreizējas iekšķīgas 250 mg terbinafīna devas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā 1,3 μg/ml tiek sasniegta 1,5 stundu laikā pēc lietošanas. Stabīlā stāvoklī, salīdzinot vienreizējo devu ievadi, terbinafīna maksimālā koncentrācija bija par 25% augstāka un faktors 2,3 palielināja plazmas AUC zemlīknes laukumu. Pēc AUC zemlīknes laukuma palielinājuma tika aprēķināts efektīvais eliminācijas pusperiods aptuveni 30 stundas. Terbinafīna biopieejamību nedaudz ietekmē barības uzņemšana (pieaugums AUC zemlīknes laukumā mazāks nekā 20%), taču ne tik ļoti, lai būtu nepieciešama devas piemērošana. Terbinafīns cieši saistās ar plazmas proteīniem (99%). Tas ātri difundē caur dermu un koncentrējas lipofilajā *stratum corneum*. Terbinafīns sekretējas arī taukos, tā sasniedzot augstu koncentrāciju matu folikulos, matos un taukiem bagātā ādā. Ir pierādīts, ka dažas nedēļas pēc terapijas uzsākšanas terbinafīns nonāk arī nagu plātnītē.

Terbinafīns tiek strauji un plaši metabolizēts ar vismaz septiņiem CYP izoenzīmiem, pamatā izmantojot CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 un CYP2C19.

Biotransformācijas rezultātā rodas metabolīti, kam nepiemīt antifungāla aktivitāte, tie ekscretējas pārsvarā ar urīnu. Terbinafīna stabilas plazmas koncentrācijas izmaiņas atkarībā no vecuma netika novērotas.

Vienreizējas devas farmakokinētiskie pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <50 ml/min) vai ar jau esošiem aknu darbības traucējumiem, parādīja, ka Lamisil® tablešu klīrenss var tikt samazināts par 50%.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ilgstošos pētījumos (līdz 1 gadam) ar žurkām un suņiem, iekšķīgi lietojot terbinafīnu devās 100 mg/kg dienā, šīm sugām netika novēroti ievērojami toksiski efekti. Lietojot iekšķīgi augstas devas, kā potenciāli mērķa orgāni tika identificēti aknas un, iespējams, arī nieres.

2 gadu ilgā iekšķīgās lietošanas kancerogēnēzes pētījumā ar pelēm, iekšķīgi lietojot 130 mg/kg dienā tēviņiem un 156 mg/kg dienā mātītēm, neatklāja neoplastiskas vai citas ar ārstēšanu saistītas patoloģiskas izmaiņas.

2 gadu ilgā iekšķīgās lietošanas kancerogēnēzes pētījumā ar žurkām, iekšķīgi lietojot augstāko devu 69 mg/kg dienā, žurku tēviņiem tika novērots palielināts aknu audzēju biežums. Izmaiņas, kas varētu būt saistītas ar peroksisomu proliferāciju, liekas ir sugu specifiskas, jo tās netika novērotas karcinogēnēzes eksperimentos ar pelēm, vai citos eksperimentos uz pelēm, suņiem un pērtiķiem.

Augstu devu eksperimentā ar pērtiķiem, lietojot augstākās devas, tīklenē novēroja refraktilas izmaiņas (netoksiska efekta līmenis 50 mg/kg). Šīs izmaiņas ir saistītas ar terbinafīna metabolītu atrašanos acs audos, kas izzuda pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Tās nebija saistītas ar histoloģiskām izmaiņām.

8 nedēļu ilgā pētījumā, jaunām žurkām lietojot terbinafīnu iekšķīgi ne-toksiskas iedarbības līmenī (*no-toxic-effect level* - NTEL) līdz 100 mg/kg/dienā, kā vienīgā atrade tika konstatēts neliels aknu masas pieaugums, turpretim pieauguši suņiem, lietojot devas ≥100 mg/kg/dienā (AUC vērtība aptuveni 13x (vīr.) un 6x (siev.)), tika novēroti centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi, tai skaitā

atsevišķas krampju lēkmes dažiem dzīvniekiem. Līdzīgas atrades tika konstatētas augstas sistēmiskās iedarbības rezultātā pieaugušām žurkām un pērtiķiem, lietojot terbinafinu intravenozi. Ģēnu toksicitātes standarta testi *in vitro* un *in vivo* neuzrādīja mutagēnu vai klastogēnu efektu. Eksperimentos ar žurkām un trušiem netika novērots jebkāds negatīvs efekts uz fertilitāti vai citiem reprodukcijas parametriem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Magnija stearāts, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, hidroksipropilmetilceluloze, mikrokristāliskā celuloze un nātrija karboksimetilciete.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Sargāt no gaismas.

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH blisteri, kas katrs satur 14 tabletes. Iepakojums satur vienu blisteri.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FIN-02130, Espoo, Somija.

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

00-0166

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums - 20.12.1993.

Pēdējās pārreģistrācijas datums-uz neierobežotu laiku.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

15.07.2010.