sp.zn. sukls96982/2021

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LAMISIL 125 mg tablety
LAMISIL 250 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lamisil 125 mg tablety (s půlicí rýhou) pro použití u dětí:
Jedna tableta obsahuje terbinafinum 125 mg ve formě terbinafini hydrochloridum 140,62 mg.
Lamisil 250 mg tablety (s půlicí rýhou):
Jedna tableta obsahuje terbinafinum 250 mg ve formě terbinafini hydrochloridum 281,25 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:
Jedna 125mg tableta obsahuje 20,05 mg laktózy.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta
Popis přípravku:
LAMISIL 125 mg: bílé až nažloutlé kulaté bikonvexní tablety, na jedné straně s půlicí rýhou a symbolem LP. Tablety lze dělit na dvě stejné dávky.

LAMISIL 250 mg: bílé až nažloutlé kulaté bikonvexní tablety, na jedné straně s půlící rýhou a na druhé straně s vyraženým označením LAMISIL 250. Tablety lze dělit na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Lamisil je indikován k léčbě:
- Onychomykózy (mykotické onemocnění nehtů) způsobené *dermatofyty*.
- Tinea capitis.
- Mykotických infekcí kůže (tinea corporis, tinea cruris a tinea pedis) a kvasinkových kožních infekcí způsobených rodem *Candida* (např. *Candida albicans*), kde se perorální léčba považuje za vhodnou vzhledem k místu, závažnosti a rozsahu infekce.

Poznámka: Na rozdíl od lokálně aplikovaného Lamisilu není perorálně podávaný Lamisil účinný u *pityriasis versicolor* (také známo jako tinea versicolor).

4.2 Dávkování a způsob podání

Délka léčby se různí podle indikace a závažnosti infekce.

Dospělí

Jednou denně 1 tableta 250 mg.

Kožní infekce
Doporučená délka léčby:
- Tinea pedis (interdigitální, plantární/mokasínový typ): 2 – 6 týdnů.
- Tinea corporis, tinea cruris: 2 – 4 týdny.
- Kožní kandidóza: 2 – 4 týdny.

Úplný ústup všech příznaků infekce může nastat až za několik týdnů po skončení antimykotické léčby.

Infekce vlasů a kštice
Doporučená délka léčby:
- Tinea capitis: 4 týdny.

Tinea capitis se vyskytuje především u dětí.

Onychomykóza
U většiny pacientů je trvání úspěšné léčby 6 – 12 týdnů.

Onychomykóza rukou
K léčbě onychomykózy na rukou je ve většině případů obvykle dostatečná doba 6 týdnů.

Onychomykóza nohou
Ve většině případů je k léčbě onychomykózy na nohou dostatečná doba 12 týdnů.
U některých pacientů s pomalým růstem nehtů může být potřebná delší doba léčby. Optimální klinický účinek je patrný za několik měsíců po skončení antimykotické léčby. To souvisí s dobou potřebnou k dorůstání zdravé nehtové tkáně.

Další informace u zvláštní populace

Porucha funkce jater
Přípravek Lamisil tablety jsou kontraindikovány u pacientů s chronickým nebo aktivním onemocněním jater (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce ledvin
Použití přípravku Lamisil tablety nebylo u pacientů s poruchou funkce ledvin dostatečně studováno, a proto se jeho podávání u této populační skupiny nedoporučuje (viz bod 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace
Nejsou dostupné údaje u dětí mladších než dva roky (obvykle < 12 kg).

Děti s tělesnou hmotností < 20 kg	62,5 mg (polovina tablety 125 mg) jednou denně.
Děti s tělesnou hmotností 20 – 40 kg	125 mg (jedna tableta 125 mg) jednou denně.
Děti s tělesnou hmotností > 40 kg	250 mg (dvě tablety 125 mg) jednou denně.

Starší pacienti
Nejsou důkazy pro to, že by starší jedinci vyžadovali odlišné dávkování nebo se u nich vyskytovaly jiné nežádoucí účinky než u mladých lidí. Pokud se lék předepisuje pacientům této věkové skupiny, je nutné myslet na možnost již existujícího předchozího poškození funkce jater nebo ledvin (viz bod 4.4).

Způsob podání

Tablety (s půlicí rýhou) se polykají a zapíjejí se vodou. Je třeba užívat tablety přípravku Lamisil každý den ve stejnou dobu. Tablety je možné užívat nalačno nebo s potravou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku terbinafin nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
Chronické nebo aktivní onemocnění jater.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Funkce jater
Přípravek Lamisil tablety jsou kontraindikovány u pacientů s chronickým nebo aktivním onemocněním jater. Před předepsáním přípravku Lamisil tablety mají být provedeny funkční jaterní testy a musí být posouzeno již existující onemocnění jater. Hepatotoxicita se může vyskytnout i u pacientů bez předchozího onemocnění jater, proto je doporučována pravidelná kontrola funkčních jaterních testů (po 4-6 týdnech léčby). Léčba přípravkem Lamisil má být okamžitě přerušena při zvýšení funkčních jaterních testů. U pacientů léčených přípravkem Lamisil tablety byly hlášeny velmi vzácné případy jaterního selhání (některé s fatálním koncem nebo vyžadující transplantaci jater). Ve většině případů selhání jater měli pacienti závažné základní systémové onemocnění (viz bod 4.8). Pacienti, kterým byl Lamisil předepsán, musí být upozorněni na nutnost okamžitě hlásit jakékoli nevysvětlitelné přetrvávající příznaky nauzey, nechutenství, únavy, zvracení, bolesti v pravém epigastriu, výskyt žloutenky, tmavé moče nebo světlé stolice. Pacienti s těmito projevy musí přestat terbinafin užívat a okamžitě musí být vyšetřeny jaterní funkce.

Dermatologické účinky
U pacientů užívajících Lamisil tablety byly velmi vzácně hlášeny případy závažných kožních reakcí (např. Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, poléková vyrážka s eozinofilií a systémovými projevy). Jestliže se objeví zhoršující se vyrážka, musí být léčba přípravkem Lamisil ukončena.

U pacientů léčených přípravkem Lamisil byly hlášeny velmi vzácně případy onemocnění lupus erythematodes, proto má být používán s opatrností u pacientů s již existující psoriázou nebo lupus erythematodes.

Hematologické účinky
Velmi vzácně byly u pacientů léčených přípravkem Lamisil tablety hlášeny případy krevní dyskrasie (neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie, pancytopenie). Etiologie jakékoli krevní dyskrasie, která se vyskytne u pacientů léčených i Lamisilem ve formě tablet, musí být vyhodnocena a má se zvážit možná změna léčebného režimu, včetně ukončení léčby tabletami Lamisil.

Funkce ledvin
U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin (clearance kreatininu menší než 50 ml/min. nebo hladina sérového kreatininu více než 300 mikromolů/l) nebylo použití přípravku Lamisil tablety dostatečně studováno, a proto se jeho podávání nedoporučuje (viz bod 5.2).

Poruchy zraku
Ve spojení s užíváním přípravku Lamisil byly během poregistračního sledování hlášeny poruchy zraku, jako funkční omezení zraku, rozmazané vidění, snížená zraková ostrost.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Studie *in vitro* a *in vivo* prokázaly, že terbinafin inhibuje metabolismus CYP2D6. Z tohoto důvodu pacienti užívající souběžně léčivé přípravky, které jsou metabolizovány CYP2D6, např. některé léčivé přípravky následujících lékových skupin – tricyklická antidepresiva (TCA), beta-blokátory, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), antiarytmika (zahrnující třídy 1A, 1B a 1C) a inhibitory monoaminooxidázy (MAO-I) typu B, musí být sledováni, zvláště pokud současně užívají léky s úzkým terapeutickým rozmezím (viz bod 4.5).

Pomocné látky se známým účinkem
Lamisil 125mg tablety obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Lamisil 125mg a 250mg tablety obsahují sodík. Lamisil tablety obsahují méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tabletě, to znamená, že jsou v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na terbinafin
Plazmatická clearance terbinafinu může být akcelerována léčivými přípravky, které indukují metabolismus, a může být inhibována přípravky, které inhibují cytochrom P450. Tam, kde jsou takovéto přípravky podávány souběžně, musí být dávkování přípravku Lamisil tablety patřičně upraveno.

Následující léčivé přípravky mohou zvyšovat účinek nebo plazmatickou koncentraci terbinafinu
Cimetidin snižuje clearance terbinafinu o 33 %.

Flukonazol zvyšuje C_{max} terbinafinu o 52 % a AUC o 69 % v důsledku inhibice enzymů CYP2C9 i CYP3A4. Podobné zvýšení expozice se může objevit při současném podávání jiných léků, které inhibují enzymy CYP2C9 i CYP3A4, jako například ketokonazol a amiodaron.

Následující léčivé přípravky mohou snižovat účinek nebo plazmatickou koncentraci terbinafinu
Rifampicin zvyšuje clearance terbinafinu o 100 %.

Terbinafin může zvyšovat účinek nebo plazmatickou koncentraci následujících léčivých přípravků

Sloučeniny metabolizované přednostně CYP2D6.
Ve studiích *in vitro* a *in vivo* bylo zjištěno, že terbinafin inhibuje metabolismus CYP2D6. Tyto nálezy mohou mít klinický význam pro sloučeniny přednostně metabolizované CYP2D6, např. některé léčivé přípravky následujících lékových skupin – tricyklická antidepresiva (TCA), beta-blokátory, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), antiarytmika (zahrnující třídy IA, IB a IC), inhibitory monoaminooxidázy (MAO-I) typu B, a to především, pokud mají úzké terapeutické rozmezí (Viz 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Terbinafin snižuje clearance TCA desipraminu o 82 %.

Ve studiích se zdravými dobrovolníky charakterizovanými jako extenzivní metabolizátoři dextromethorfanu (antitusikum a referenční substrát CYP2D6) zvyšoval terbinafin metabolický poměr dextromethorfanu/dextrorfanu v moči v průměru 16 až 97násobně. Tím může terbinafin

změnit extenzivní metabolizátory CYP2D6 na slabé metabolizátory.

Kofein
Terbinafin snižuje clearance intravenózně aplikovaného kofeinu o 19 %.

Informace k léčivým přípravkům podávaným společně s přípravkem Lamisil vedoucí k žádným nebo zanedbatelným interakcím

Na základě studií provedených *in vitro* a u zdravých dobrovolníků měl terbinafin zanedbatelný inhibující nebo zvyšující potenciál na clearance většiny léků, které jsou metabolizovány systémem cytochromu P450 (např. terfenadin, triazolam, tolbutamid nebo perorální kontraceptiva) s výjimkou těch, které jsou metabolizovány cytochromem CYP2D6 (viz výše).

Terbinafin neinterferuje s clearance fenazonu nebo digoxinu.

Nebyl zaznamenán žádný vliv terbinafinu na farmakokinetiku flukonazolu. Dále nebyla zaznamenána žádná klinicky relevantní interakce mezi terbinafinem a potenciální souběžnou léčbou kotrimoxazolem (trimethoprim a sulfamethoxazol), zidovudinem nebo theofylinem.

Bylo zaznamenáno několik případů menstruačních poruch u pacientek, které užívaly Lamisil tablety a perorální kontraceptiva současně, avšak výskyt těchto poruch byl v rozmezí výskytu jako u pacientek, které užívaly kontraceptiva samotná.

Terbinafin může snižovat účinek nebo plazmatickou koncentraci následujících léčivých přípravků
Terbinafin zvyšuje clearance cyklosporinu o 15 %.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Nejsou k dispozici adekvátní nebo dobře kontrolované klinické studie s použitím terbinafinu u těhotných žen (viz bod 5.1). Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky terbinafinu z hlediska reprodukční toxicity (viz bod 5.3).

Použití terbinafinu může být zváženo během těhotenství, pokud je to nezbytné.

Kojení
Dle velmi omezených údajů se terbinafin vylučuje do mateřského mléka. Nejsou k dispozici žádné údaje ohledně účinků na kojené dítě nebo produkci mléka.
Vývojové a zdravotní přínosy kojení mají být zváženy spolu s klinickou potřebou léčby přípravkem Lamisil u matky a jakýmikoliv potenciálními nežádoucími účinky přípravku Lamisil na kojené dítě.

Fertilita
Nejsou k dispozici relevantní informace ze zkušeností s podáním u člověka. Studie fertility u potkanů nesvědčí o nežádoucích účincích na fertilitu nebo schopnost reprodukce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky léčby přípravkem Lamisil tablety na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pacienti, u kterých se objeví závrať jako nežádoucí účinek, nemají řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky z klinických studií nebo ze zkušeností po uvedení přípravku na trh (tabulka 1) jsou uvedeny v MedDRA klasifikaci orgánových systémů. V každé orgánové třídě jsou nežádoucí účinky jsou seřazeny podle četnosti. Nejčastější nežádoucí účinky jsou uvedeny jako první.
V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnost každého nežádoucího účinku je založena na základě konvenční zvyklosti (CIOMS III).
Velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1 000 až <1/100); vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000); velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky z klinických studií a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh

Poruchy krve a lymfatického systému	
Méně časté	Anémie.
Velmi vzácné	Neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie, pancytopenie.
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné	Anafylaktoidní reakce (včetně angioedému), kožní a systémový lupus erythematodes.
Není známo	Anafylaktická reakce, reakce podobná sérové nemoci.
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu.
Psychiatrické poruchy	
Časté	Deprese.
Méně časté	Úzkost.
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolest hlavy.
Časté	Dysgeuzie*, včetně ageuzie, závrať.
Není známo	Anosmie, včetně trvalé anosmie, hyposmie.
Méně časté	Parestezie, hypestezie.
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Tinitus.
Není známo	Nedoslýchavost, poškození sluchu.
Cévní poruchy	

Není známo	Vaskulitida.
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Gastrointestinální projevy (abdominální distenze, snížená chuť k jídlu, dyspepsie, nauzea, mírná bolest břicha, průjem).
Není známo	Pankreatitida.
Poruchy jater a žlučových cest	
Vzácné	Jaterní selhání, hepatitida, ikterus, cholestáza, zvýšení jaterních enzymů. (Viz bod 4.4).
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	Vyrážka, kopřivka.
Méně časté	Fotosenzitivní reakce.
Velmi vzácné	Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, erythema multiforme, toxická kožní vyrážka, exfoliativní dermatitida, bulózní dermatitida. Poléková vyrážka s eozinofílií a systémovými projevy. Psoriaziformní vyrážka nebo exacerbace psoriázy. Alopecie.
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté	Artralgie, myalgie.
Není známo	Rhabdomyolýza.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Únava.
Méně časté	Pyrexie.
Vyšetření	
Není známo	Onemocnění podobné chřipce.
Není známo	Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti v důsledku snížené chuti k jídlu.

* Hypogeuzie (včetně ageuzie) většinou vymizí během několika týdnů po přerušení léčby přípravkem. Byly hlášeny ojedinělé případy dlouhotrvající hypogeuzie. Snížení tělesné hmotnosti sekundárně kvůli dysgeuzii.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Bylo hlášeno několik případů předávkování (až do 5 g) s následnou bolestí hlavy, nauzeou, bolestí v epigastriu a závratí. Doporučená léčba předávkování spočívá v odstranění léku pomocí aktivního uhlí a symptomatické podpůrné léčby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykotika pro systémovou aplikaci
ATC kód: D01B A02

Mechanismus účinku
Terbinafin je alylamin se širokým spektrem proti houbovým patogenům kůže, vlasů a nehtů včetně dermatofytů, jako je *Trichophyton (např. T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. tonsurans, T. violaceum), Microsporum (např. M. canis), Epidermophyton floccosum*, kvasinky rodu *Candida (např. C. albicans) a Malassezia* (*Pityrosporum*). V nízkých koncentracích má terbinafin fungicidní účinky proti dermatofytům, plísním a některým dimorfním houbám (*Microsporum canis, Epidermophyton floccosum*). Proti kvasinkám působí terbinafin fungicidně či fungistaticky, v závislosti na druhu.
Terbinafin ruší v houbách specifickým způsobem biosyntézu sterolů v časném stupni. To vede k nedostatku ergosterolu a k hromadění skvalenu v buňkách s jejich následným zánikem. Terbinafin působí dále tím, že inhibuje skvalenovou epoxidázu v buněčné membráně hub. Tento enzym - skvalenová epoxidáza - nesouvisí se systémem cytochromu P 450.

Farmakodynamické účinky
Je-li podán perorálně, terbinafin se hromadí v kůži, nehtech a vlasech v koncentracích spojovaných s fungicidní aktivitou.

Klinická účinnost a bezpečnost
V Dánsku byla od 1. ledna 1997 do 31. prosince 2016 provedena ve skupině s 1 650 649 těhotenstvími celonárodní observační kohortová studie na bázi registru. Těhotenství byla porovnána podle metody propensity skóre, srovnávající těhotenství exponovaná perorálnímu terbinafinu versus těhotenství neexponovaná perorálnímu terbinafinu v poměru 1:10, ke zhodnocení rizika velkých malformací (522 versus 5220) a spontánních potratů (891 versus 8910).

Prevalence poměrného rizika pro riziko velkých malformací byla 1,01 (95% CI, 0,63-1,62) pro těhotenství exponovaná versus neexponovaná perorálnímu terbinafinu. Poměr rizika pro riziko spontánních potratů byl 1,06 (95% CI, 0,86-1,32) pro stejné srovnání. Mezi těhotenstvími exponovanými perorálnímu terbinafinu nebylo identifikováno žádné zvýšené riziko velkých malformací nebo spontánních potratů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je terbinafin dobře absorbován (> 70 %). Absolutní biologická dostupnost terbinafinu z tablet přípravku Lamisil je po „first-pass“ metabolismu přibližně 50 %. Za 1,5 hodiny po jednorázovém perorálním podání 250 mg terbinafinu je dosaženo plazmatické koncentrace 1,3 mikrogramu/ml. V ustáleném stavu (70 % ustáleného stavu je dosaženo přibližně za 28 dní), ve

srovnání s jednorázovým podáním, byla vrcholová koncentrace terbinafinu v průměru o 25 % vyšší a AUC v plazmě se zvýšila 2,3násobně.

Ze zvýšené AUC v plazmě byl vypočten efektivní poločas 30 hodin. Biologická dostupnost je mírně ovlivněna příjmem potravy (zvýšení AUC o méně než 20 %), ale ne v takové míře, aby vyžadovala úpravy dávkování.

Distribuce
Terbinafin se silně váže na plazmatické proteiny (99 %). Proniká rychle škárou a hromadí se v lipofilním stratum corneum. Terbinafin se vylučuje také mazem; dosahuje se proto vysokých koncentrací ve vlasových váčcích, ve vlasech i v kůži bohaté mazem. Je dokázáno, že v prvních několika týdnech po zahájení léčby vstupuje terbinafin do nehtové ploténky.

Biotransformace
Terbinafin je metabolizován rychle a extenzivně nejméně sedmi CYP izoenzymy. Na metabolismu se nejvíce podílejí CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 a CYP2C19. Biologická přeměna končí metabolity bez antimykotické aktivity.

Eliminace
Metabolity jsou vylučovány převážně močí. Ze zvýšení AUC v plazmě byl vypočten efektivní poločas 30 hodin. Vícedávkové podání s rozšířeným odběrem krve ukázalo trifázickou eliminaci s terminálním poločasem přibližně 16,5 dne.

Biologická dostupnost
Absolutní biologická dostupnost terbinafinu z tablet je po „first-pass“ metabolismu přibližně 50 %.

Zvláštní populace
Nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní na věku závislé změny plazmatické koncentrace terbinafinu v ustáleném stavu.
Farmakokinetické studie po jednorázovém podání terbinafinu pacientům s poškozením ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min) nebo s již existujícím onemocněním jater ukázaly, že clearance přípravku Lamisil tablety může být snížena o 50 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V dlouhodobých až jednoročních studiích provedených na potkanech a psech nebyly pozorovány toxické účinky po perorální dávce 100 mg/kg/den. Při vyšších perorálních dávkách byla játra a pravděpodobně také ledviny identifikovány jako cílové orgány.
V průběhu studia vysokých dávek u opic byly pozorovány refrakterní změny retiny (netoxický účinek byl až do dávky 50 mg/kg/den). Tyto změny byly připisovány přítomnosti metabolitu terbinafinu v oční tkáni a vymizely po vysazení léku. Histologické změny nebyly pozorovány.

V osmitýdenní studii mladých potkanů, kterým byla podávána perorální netoxická dávka (NTEL), cca 100 mg/kg/den, bylo nalezeno pouze lehké zvýšení hmotnosti jater. U dospívajících psů byly při dávkách ≥ 100 mg/kg/den (hodnota AUC byla u samců přibližně 13x a u samic přibližně 6x vyšší než u dětí) u jednotlivých zvířat pozorovány příznaky poruch centrálního nervového systému (CNS) včetně jednotlivých epizod křečí. Podobné nálezy byly pozorovány také při vysoké systémové expozici terbinafinu po intravenózním podání dospělým potkanům a opicím.

Standardní škálou *in vitro* a *in vivo* testů genotoxicity nebyl prokázán mutagenní nebo klastogenní potenciál.

Ve dvouleté studii karcinogenity na myších nebyly nalezeny žádné neoplastické nebo jiné známky poškození po dávkách 130 mg/kg/den samcům a 156 mg/kg/den samicím. U dvouleté studie karcinogenity provedené na potkanech byl pozorován zvýšený výskyt nádorů jater u samců po nejvyšší dávce 69 mg/kg/den. Změny, které byly spojovány s proliferací peroxizomů, byly druhově specifické, protože nebyly pozorovány při studiu karcinogenity u myší a ani v jiných studiích u myší, psů a opic.

Reprodukční toxicita

Ve fertilitní a reprodukční studii na potkanech byl perorálně podáván terbinafin (10, 50 nebo 250 mg/kg/den) 9 týdnů (samci) nebo 2 týdny (samice) před pářením s pokračováním během březosti a laktace. Dávková úroveň, při které nebyl zaznamenán žádný nežádoucí účinek z pohledu fertility a všeobecné reprodukční toxicity, byla 250 mg/kg/den. Při dávce 250 mg/kg/den (což odpovídá 10násobku MRHD na základě BSA pro 60 kg pacienta) byla však přítomna toxicita u březích samic (snížení přírůstku tělesné hmotnosti) a zvýšená pre- a perinatální mortalita potomstva a opožděný postnatální vývoj potomstva.

V embryo-fetálních vývojových studiích u potkanů a králíků byl terbinafin podáván perorálně (30, 100 nebo 300 mg/kg/den) během období organogeneze. U potkanů a králíků nebyly přítomny žádné embryotoxické nebo teratogenní účinky až do maximální testované dávky 300 mg/kg/den (což odpovídá 12násobku, respektive 23násobku MRHD na základě BSA). Subkutánní podání terbinafinu (10, 30 nebo 100 mg/kg/den) potkanům během období organogeneze neprokázalo žádný teratogenní nebo embryotoxický účinek až do dávek až 100 mg/kg/den (což odpovídá 4násobku MRHD na základě BSA).

V peri- a postnatální vývojové studii u potkanů nemělo perorální podávání terbinafinu (30, 100 nebo 300 mg/kg/den) žádné nežádoucí účinky na březost a laktaci při dávkách až 300 mg/kg/den (což odpovídá 12násobku MRHD na základě BSA). Nebyly zaznamenány žádné s léčbou související účinky u F1 a F2 generací.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

LAMISIL 125 mg: magnesium-stearát, hypromelóza, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu, monohydrát laktózy.
LAMISIL 250 mg: magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelóza, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC, Al blistr, krabička.
14 x 125 mg
14 x 250 mg, 28 x 250 mg.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

LAMISIL 125 mg: 26/418/91-A/C
LAMISIL 250 mg: 26/418/91-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. prosince 1991
Datum posledního prodloužení registrace: 5. června 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 12. 2021