

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lamisil, 250 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 250 mg terbinafiini (vesinikkloriidsoolana).

INN. *Terbinafinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge või kollaka varjundiga valge, ümmargune, kaksikkumer, kaldservaga tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon ja teisel küljel märged LAMISIL 250, diameeter ligikaudu 11 mm, tableti pind on sile või veidi kare.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Naha ja küünte seeninfektsioonide ravi:

- *Tinea corporis*, *Tinea cruris* ja *Tinea pedis*, *Tinea capitis* ravi, kui haiguse asukoht, raskusaste ja ulatus õigustavad suukaudse ravi kasutamist.
- Dermatofüütide poolt põhjustatud onühhomükoosi ravi.

Märkus. Seentevastaste ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid. Erinevalt lokaalsest, ei toimi suukaudselt manustatav terbinafiin *Pityriasis versicolor*´isse.

**Kliiniliselt oluline toimespekter:** *Trichophyton (T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. violaceum)*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Ravi kestus sõltub näidustusest ja nakkuse raskusest.

Lapsed. Andmed Lamisil tablettide ohutuse ja efektiivsuse kohta lastel on piiratud. Lapsele kehakaaluga 10...20 kg on annus 62,5 mg (1/4 250 mg tabletti) 1 kord ööpäevas; lapsele kehakaaluga 20...40 kg 125 mg (1/2 250 mg tabletti) 1 kord ööpäevas; lapsele kehakaaluga üle 40 kg 250 mg 1 kord ööpäevas.

Täiskasvanud. 250 mg 1 kord ööpäevas.

*Nahainfektsioonide* korral on soovitatav ravi kestus:

- *Tinea pedis* (interdigitaalne ja plantaarne vorm): 2...6 nädalat;

- *Tinea corporis, cruris*: 2...4 nädalat.

Nahk võib täielikult paraneda alles mitu nädalat pärast ravi.

Juustega kaetud peanaha infektsioonide korral on soovitatav ravi kestus:

*Tinea capitis* (esineb peamiselt lastel): 4 nädalat.

*Onühhomükoosi* korral kestab enamikel patsientidel tulemuslik ravi 6...12 nädalat. Sõrmeküüne nakkuse korral piisab enamikel juhtudel 6-nädalasest ravist. Varbaküüne nakkuse korral piisab enamikel juhtudel 12-nädalasest ravist. Aeglase küünekasvuga patsiendid võivad vajada pikemat ravi (6 kuud ja enam). Ravi lõplik tulemus ilmneb paar kuud pärast mükoloogilist tervistumist ja ravi lõpetamist. See sõltub terve küüne kasvu kiirusest.

Täiendav informatsioon patsientide erirühmade kohta.

*Maksakahjustus*: Lamisil tabletid on vastunäidustatud kroonilise või aktiivse maksahaigusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

*Neerukahjustus*: Neerukahjustusega patsientidel ei ole Lamisil tablettide kasutamist piisavalt uuritud, mistõttu seda ei soovitata (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Ravimi annustamine *eakatele patsientidele* ei erine ülaltoodust. Lamisil tablettide määramisel eakatele patsientidele tuleb arvestada võimalike eelnevate maksa- või neerufunktsiooni häiretega (vt lõik 4.4).

*Lapsed*: Lastel vanuses üle 2 aasta on terbinafiini tabletid olnud hästi talutavad.

#### Manustamisviis

Tablett tuleb võtta suukaudselt koos veega. Tablette võib võtta tühja kõhuga või pärast sööki ja soovitatavalt iga päev samal ajal.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus terbinafiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Krooniline või äge maksahaigus.

Raske neerupuudulikkus.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### **Maksafunktsioon**

Terbinafiini tabletid on vastunäidustatud kroonilise või ägeda maksahaigusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Enne terbinafiini tablettide väljakirjutamist, tuleks teha maksafunktsiooni test, kuna patsientidel, kellel esineb või ei esine eelnev maksahaigus, võib tekkida hepatotoksilisus. Seetõttu on soovitatav korrapäraselt kontrollida maksafunktsiooni (pärast 4...6-nädalast ravi). Ravi terbinafiiniga tuleb kohe katkestada, kui maksafunktsiooni testi tulemused on tõusnud.

Harvadel juhtudel on Lamisil tabletid põhjustanud kolestaasi ja hepatiiti. Patsiendid, kelle on välja kirjutatud terbinafiini tabletid, peavad kohe teatama, kui neil esinevad järgmised sümptomid: püsiv ebaselge põhjusega iiveldus, isupuudus, väsimus, oksendamine, parempoolne ülakõhuvalu või nahakollasus, tume uriin või hele väljaheide. Nende sümptomitega patsiendid peavad katkestama terbinafiini võtmise ja koheselt tuleb hinnata patsiendi maksafunktsiooni.

Väga harva on Lamisil tablettidega ravitud patsientidel kirjeldatud raske maksapuudulikkuse juhtusid (mõned on lõppenud surmaga või vajanud maksasiirdamist). Enamikel maksapuudulikkuse juhtudel esinesid patsientidel tõsised süsteemsed haigused (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Ühekordse annuse farmakokineetilised uuringud olemasoleva maksahaigusega patsientidel näitasid, et terbinafiini eritumine oli umbes 50% võrra aeglasem võrreldes tervetega. Ägeda või kroonilise maksahaigusega patsientidel ei ole kliinilistes uuringutes ravimit kasutatud ja seetõttu ravi Lamisil tablettidega neile ei soovitata.

### **Dermatoloogilised kõrvaltoimed**

Lamisil tablette kasutavatel patsientidel on väga harva kirjeldatud raskekujulisi nahareaktsioone (nt Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega). Kui tekib progresseeruv nahalööve, tuleb ravi Lamisil tablettidega katkestada.

Lamisil tablette tuleb ettevaatusega kasutada psoriaasi või erütematoosset luupust põdevatel patsientidel, kuna turuletulekujärgselt on kirjeldatud psoriaasi ning naha- ja süsteemse erütematoosse luupuse ägenemistest.

### **Hematoloogilised kõrvaltoimed**

Lamisil tablette kasutavatel patsientidel on väga harva kirjeldatud muutusi verepildis (neutropeenia, agranulotsütoos, trombotsütopeenia, pantsütopeenia). Tuleb hinnata Lamisil tablettidega ravitud patsientidel tekkivate verepildi muutuste etioloogiat ning kaaluda võimalikku raviskeemi muutmist, sh Lamisil tablettidega ravi lõpetamist.

### **Neerufunktsioon**

Neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens alla 50 ml/min või seerumi kreatiiniisisaldus üle 300 µmol/l) ei ole Lamisil tablettide kasutamist piisavalt uuritud, mistõttu seda ei soovitata (vt lõik 5.2).

### **Koostoimed teiste ravimitega**

*In vitro* ja *in vivo* uuringud on näidanud, et terbinafiin on CYP2D6 isoensüümi inhibiitor. Seetõttu tuleb jälgida patsiente, kes samaaegselt terbinafiiniga kasutavad peamiselt CYP2D6 isoensüümi osalusel metaboliseeruvaid kitsa terapeutilise vahemikuga ravimeid, nt tritsüklilised antidepressandid, β-blokaatorid, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, antiarütmikumid (1A, 1B ja 1C klass) ja B-tüüpi MAO inhibiitorid.

### **Naatriumisisaldus**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teiste ravimite mõju terbinafiinile

Tsütokroom P450 metabolismi indutseerivad ravimid (nt rifampitsiin) kiirendavad ja inhibeerivad ravimid (nt tsimetidiin) aeglustavad terbinafiini elimineerumist vereplasmast. Ravimite kooskasutamisel võib olla vajalik Lamisil tablettide annuse korrigeerimine.

### Järgmised ravimid võivad terbinafiini mõju või plasmakontsentratsiooni suurendada

Tsimetidiin vähendas terbinafiini kliirensit 33% võrra.

Flukonasooli toimed suurenesid terbinafiini  $C_{max}$  (maksimaalne plasmakontsentratsioon) ja AUC (kontsentratsioonikõvera alune pindala) vastavalt 52% ja 69% ensüümide CYP2C9 ja CYP3A4

inhibeerimise tõttu. Samasugust ekspositsiooni suurenemist võib esineda juhul, kui samaaegselt terbinafiiniga manustatakse teisi ravimeid, mis inhibeerivad nii CYP2C9 kui CYP3A4, näiteks ketokonasool ja amiodaroon.

Järgmised ravimid võivad terbinafiini mõju või plasmakontsentratsiooni vähendada  
Rifampitsiin suurendas terbinafiini kliirensit 100% võrra.

#### Terbinafiini mõju teistele ravimitele

*In vitro* katsed ja uuringud tervete vabatahtlikega on näidanud, et terbinafiin võib vähesel määral mõjutada (inhibeerida või suurendada) enamike tsütokroom P450 kaudu metaboliseeruvate ravimite (nt tsüklosporiin, terfenadiin, triasolaam, tolbutamiid, suukaudsed kontratseptiivid) elimineerumist. Üksikjuhtudel on tekkinud menstruaaltsükli häireid naistel, kes on samaaegselt võtnud Lamisil tablette ja suukaudseid kontratseptiive.

Terbinafiinil puudus mõju flukonasooli farmakokineetikale. Lisaks sellele puudus kliiniliselt oluline koostoime terbinafiini ning potentsiaalsete samaaegselt kasutatavate ravimite kotrimoksasooli (trimetoprim ja sulfametoksasool), zidovudiini või teofüllüüni vahel.

Terbinafiin ei mõjuta digoksiini kliirensit.

Terbinafiin võib järgmiste ravimite mõju või plasmakontsentratsiooni suurendada

#### Kofeiin

Terbinafiin vähendas intravenoosselt manustatud kofeiini kliirensit 19% võrra.

#### Ained, mida metaboliseeritakse peamiselt CYP2D6 poolt

*In vitro* ja *in vivo* uuringud on näidanud, et terbinafiin inhibeerib CYP2D6 isoensüümi vahendatud metabolismi. See võib kliinilises praktikas omada tähtsust selliste kitsa terapeutilise vahemikuga ravimite korral, mis metaboliseeruvad CYP2D6 isoensüümi vahendusel, nt tritsüklilised antidepressandid,  $\beta$ -blokaatorid, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, antiarütmikumid (1A, 1B ja 1C klass) ja B-tüüpi MAO inhibiitorid.

Tervete, dekstrometorfaani (köhavastane ravim ja CYP2D6 substraat) tugeva metaboliseerimisvõimega isikutel läbi viidud uuringus suurendas terbinafiin dekstrometorfaani/dekstrofaani metaboolset suhet uriinis keskmiselt 16- kuni 97-kordselt. Seega võib terbinafiini toimel ulatuslik CYP2D6 metabolism muutuda nõrgaks.

Terbinafiin vähendas desipramiini kliirensit 82% võrra.

Terbinafiin võib järgmiste ravimite mõju või plasmakontsentratsiooni vähendada

Terbinafiin suurendas tsüklosporiini kliirensit 15% võrra.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Fertiilsus

Toime kohta inimeste fertiilsusele info puudub. Loomkatsetes ei ole terbinafiin põhjustanud toksilist toimet lootele ega loomade viljakusele.

### Rasedus

Puuduvad asjakohased või piisava kontrolliga kliinilised uuringud terbinafiini kasutamise kohta rasedatel naistel. Registripõhises kohordi vaatlusuuringus ei suurenenud tõsise väärengu või spontaanse aborti risk rasedatel, kes said suukaudselt terbinafiini võrreldes nendega, kes seda ei saanud.

1.jaanuarist 1997 kuni 31.detsembrini 2016 viidi Taanis läbi riiklik registripõhine kohordi vaatlusuuring, mis hõlmas 1 650 649 rasedust. Tõsiste väärengute (522 *versus* 5220) ja spontaansete abortide (891 *versus* 8910) riski hindamiseks võrreldi raseduste kalduvusnäitajaid suhtes 1:10 rasedatel, kes said suukaudselt terbinafiini nendega, kes seda ei saanud.

Tõsiste väärengute riski esinemiskoeffitsient oli 1,01 (95% UI: 0,63...1,62) rasedatel, kes said suukaudselt terbinafiini võrreldes nendega, kes seda ei saanud. Spontaanse aborti riskide suhe oli sama võrdluse korral 1,06 (95% UI: 0,86...1,32). Rasedatel, kes said suukaudselt terbinafiini, ei täheldatud tõsiste väärengute või spontaanse aborti riski suurenemist.

Loomade reproduktsiooniuringutes ei oma terbinafiin reproduktiivtoksilist toimet rottidel ega küülikutel suukaudsetes annustes kuni vastavalt 12- ja 23-kordsele maksimaalsele inimese soovituslikule annusele kehapindala järgi.

Terbinafiini kasutamist raseduse ajal võib vajadusel kaaluda.

### Imetamine

Terbinafiin eritub rinnapiima. Terbinafiini toime kohta imetavale lapsele või rinnapiima tootmisele info puudub. Terbinafiini maksimaalne suhe piimas ja vereplasmas on 7:1 ning maksimaalne kogus terbinafiini, mida imik saada võib, on eeldatavalt 16% imetavale emale manustatud annusest. Suurimat terbinafiini kontsentratsiooni rinnapiimas täheldati 6 tunni jooksul pärast manustamist ja seejärel vähenes terbinafiini kontsentratsioon 6-12 tunni jooksul pärast manustamist ligikaudu 70%.

Imetamise kasu lapse arengule ja tervisele tuleb kaaluda koos ema kliinilise vajadusega Lamisili võtta ja võimalike kõrvaltoimetega rinnatoitu saavale lapsele.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Lamisil tablettide toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiendid, kellel tekib kõrvaltoimena pearinglus, peaksid hoiduma autojuhtimisest või masinatega töötamisest.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Üldiselt on Lamisil tabletid hästi talutavad. Kõrvaltoimed on tavaliselt kerged kuni mõõdukad ja mööduvad.

Järgmised kõrvaltoimed on esinenud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil.

Kõrvaltoimed on toodud tabelis 1 MedDRA organsüsteemide ja esinemissageduse järgi, alustades kõige sagedasematest kõrvaltoimetest. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissageduse kategooriad põhinevad järgmisel konventsioonil (CIOMS III): väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 1 Kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil esinenud kõrvaltoimed**

**Vere ja lümfisüsteemi häired**

*Aeg-ajalt*

Aneemia

<i>Väga harv</i>	Neutroopenia, agranulotsütoos, trombotsütoopenia, pantsütoopenia
<b>Immuunsüsteemi häired</b> <i>Väga harv</i> <i>Teadmata</i>	Anafülaktoidsed reaktsioonid (sh angioödeem), naha- ja süsteemne erütematoosne luupus Anafülaktilised reaktsioonid, seerumtõve sarnased reaktsioonid
<b>Psühhiaatrilised häired</b> <i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i>	Depressioon Ängistus
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b> <i>Väga sage</i>	Isutus
<b>Närvisüsteemi häired</b> <i>Väga sage</i> <i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i> <i>Teadmata</i>	Peavalu Maitsetundlikkuse langus*, sealhulgas maitsetundlikkuse kadumine*, pearinglus Paresteesia, hüpesteesia Lõhnatundlikkuse halvenemine või kadumine (sh püsiv kadumine)
<b>Silma kahjustused</b> <i>Sage</i> <i>Teadmata</i>	Nägemise halvenemine Nägemise hägustumine, nägemisteravuse langus
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b> <i>Aeg-ajalt</i> <i>Teadmata</i>	Tinnitus Vaegkuulmine, kuulmiskahjustus
<b>Vaskulaarsed häired</b> <i>Teadmata</i>	Vaskuliit
<b>Seedetrakti häired</b> <i>Väga sage</i> <i>Teadmata</i>	Puhitus, isutus, düspepsia, iiveldus, kõhuvalu, kõhulahtisus Pankreatiit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b> <i>Harv</i>	Maksapuudulikkus, hepatiit, ikterus, kolestaas, maksaensüümide tõus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b> <i>Väga sage</i> <i>Aeg-ajalt</i> <i>Väga harv</i> <i>Teadmata</i>	Lööve, nõgestõbi Valgustundlikkusreaktsioonid Multiformne erütem, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, äge generaliseerunud eksantemaatiline pustuloos (AGEP), psoriaasile sarnane lööve või psoriaasi ägenemine, eksfoliativne dermatiit, bulloosne dermatiit Ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b> <i>Väga sage</i> <i>Teadmata</i>	Artralgia, müalgia Rabdomüolüüs
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b> <i>Aeg-ajalt</i>	Palavik

Väga harv Teadmata	Väsimus Gripisarnased sümptomid
<b>Uuringud</b> Aeg-ajalt Teadmata	Kaalulangus** Kreatiniinfosfokinaasi tõus

\* Maitsetundlikkuse langus, sealhulgas maitsetundlikkuse kadumine, mis paraneb tavaliselt mitme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist. On teatatud üksikutest pikenenud maitsetundlikkuse languse juhtumitest.

\*\* Maitsetundlikkuse langusest põhjustatud kehakaalu langus.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### 4.9 Üleannustamine

On teateid üksikutest üleannustamise (kuni 5 g) juhtumitest, mille tagajärjel tekkis peavalu, iiveldus, valu ülakõhus, pearinglus. Üleannustamise korral on soovitatav manustada aktiivsütt ja vajadusel rakendada sümptomaatilist ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks. ATC-kood: D01BA02.

#### Toimemehhanism

Terbinafiin on allüülamiin, millel on lai seenevastane toimespekter. Kliiniliselt kasutatakse terbinafiini järgmiste dermatofüütinfektsioonide raviks: *Trichophyton* (nt *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*.

Terbinafiin mõjutab spetsiifiliselt seene sterooli biosünteesi varases staadiumis. See viib ergosterooli puudusele ja skvaleeni kumuleerumisele raku sees, mille tulemusena seenerakk hävib.

Terbinafiin inhibeerib skvaleenepoksüdaasi seeneraku membraanis. Skvaleenepoksüdaas ei ole seotud tsütokroom P450 süsteemiga. Terbinafiin ei mõjuta hormoonide ega teiste ravimite metabolismi. Suu kaudu manustamisel kontsentreerub ravim nahka, juustesse ja küüntesse hulgas, mis on vajalik fungitsiidse toime saavutamiseks.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

#### Imendumine

Pärast ühekordset 250 mg manustamist saabub maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas (0,97 µg/ml) 2 tunni jooksul. Imendumise poolväärtusaeg on 0,8 tundi ja jaotumise poolväärtusaeg 4,6 tundi. Toit ei mõjuta oluliselt terbinafiini biosaadavust.

#### Jaotumine

Terbinafiin seondub plasmavalkudega suures ulatuses (99%). Ravim tungib kiiresti nahka ja koguneb selle lipofiilsesse sarvkihti. Ravim eritub ka rasusse, mistõttu juuksefolliikulites, juustes ja rasuses nahas on kontsentratsioon kõrge. On tõestatud, et ravi esimeste nädalatega jaotub terbinafiin ka küüneplaati.

### Biotransformatsioon

Terbinafiin metaboliseerub kiiresti ja ulatuslikult vähemalt seitsme CYP isoensüümi poolt, sh CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 ja CYP2C19.

Biotransformatsioonil tekivad peamiselt uriiniga erituvad metaboliidid, millel puudub seenevastane toime.

### Eritumine

Metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga. Tasakaalukontsentratsiooni saavutamisest alates on tegelik poolväärtusaeg ~30 tundi. Mitme annuse manustamise järgselt tehtud vereanalüüside põhjal oli eritumine kolmefaasiline ja terminaalne poolväärtusaeg umbes 16,5 päeva.

### Patsientide erirühmad

Toimeaine kumuleerumist ega ka vanusest tingitud farmakokineetika muutusi ei ole täheldatud. Kahjustunud neeru- või maksafunktsiooniga haigetel võib olla vähenenud ravimi eliminatsiooni kiirus, mille tulemuseks on terbinafiinisalduse suurenemine veres. Maksahaigusega patsientidel teostatud farmakokineetika uuringud näitasid Lamisil tablettide ühekordse annuse manustamisel kliirensi kuni 50% vähenemist.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Korduvtoksilisus

Pikaajalistes uuringutes (kuni 1 aasta) rottidel ja koertel ei täheldatud kummalgi liigil toksilisi toimeid suukaudsete annustega kuni 100 mg/kg/ööpäevas. Suurte suukaudsete annuste korral olid sihtorganiteks maks ja ilmselt ka neerud.

32-nädalases korduvtoksilisuse uuringus täheldati ahvidel murdumisnäitaja muutust võrkkestal (mittetoksiline tase oli 50 mg/kg/ööpäevas). See muutus oli seotud terbinafiini metaboliidi esinemisega silmakoes ning kadus pärast ravimi manustamise lõpetamist. Histoloogilisi muutusi ei esinenud. 4-nädalastes uuringutes põhjustas terbinafiini veenisine manustamine rottidel (>30 mg/kg/ööpäevas) ja ahvidel (75 mg/kg/ööpäevas) kesknärvisüsteemi häireid, sealhulgas hüpoaktiivsust, ataksiat ja krampe.

### Mutageensus ja kartsinogeensus

Standardsetes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes ei ilmnenud mutageenseid või klastogeenseid omadusi.

Kaks aastat kestnud kartsinogeensusu uuringus hiirtel ei leitud neoplastilisi ega teisi ravimiga seotud muutusi kuni 130 mg/kg (isased) ja 156 mg/kg (emased) ööpäevas suukaudsete annuste manustamisel. Kaheaastases kartsinogeensusu uuringus suurenes isastel rottidel maksakasvajate esinemissagedus suurima annuse (69 mg/kg/ööpäevas) suukaudsel manustamisel. Antud muutused võivad olla seotud peroksisoomi proliferatsiooniga ning on liigispetsiifilised, kuna neid ei täheldatud kartsinogeensusu uuringutes hiirtel või teistes uuringutes hiirtel, koertel või ahvidel.

### Reproduktsioonitoksilisus

Fertiilsus- ja reproduktsioonitoksilisuse uuringus raviti rotte suukaudselt terbinafiiniga (10, 50 või 250 mg/kg/ööpäevas) alates 9. nädalast (isased) või 2. nädalast (emased) enne paaritumist ning raviga jätkati tiinuse ja imetamise jooksul. Puudusid toimed viljakusele või üldistele reproduktiivsuse parameetritele. Siiski täheldati annuses 250 mg/kg/ööpäevas (mis vastab 10-kordsele maksimaalsele inimese soovituslikule annusele kehapindala järgi) tõendeid vanematoksilisusele (vähenenud kehakaalu tõus, väiksem rasestumismäär ja pesakonna suurus), suurenenud pre- ja perinataalne järglaste suremus ja sünnijärgne alaareng.



Embrüo-loote arengu-uuringutes rottidel ja küülikutel manustati terbinafiini suukaudselt (30, 100 või 300 mg/kg/ööpäevas) organogeneesi ajal. Maksimaalses manustatud annuses 300 mg/kg/ööpäevas (vastavalt 12- ja 23-kordsele maksimaalsele inimese soovituslikule annusele kehapindala järgi) rottidel ja küülikutel ei esinenud teratogeenseid toimeid. Terbinafiini nahaaluse manustamise korral (10, 30 või 100 mg/kg/ööpäevas) rottidele organogeneesi ajal ei esinenud annustes kuni 100 mg/kg/ööpäevas teratogeenseid ega embrüotoksilisi toimeid (vastavalt 4-kordsele maksimaalsele inimese soovituslikule annusele kehapindala järgi).

Peri- ja postnataalse arengu uuringus rottidel ei esinenud suukaudse terbinafiini manustamise korral annustes kuni 300 mg/kg/ööpäevas (vastavalt 12-kordsele maksimaalsele inimese soovituslikule annusele kehapindala järgi) kõrvaltoimeid rasedusele ega laktatsioonile. F1 ega F2 põlvkonnas ei täheldatud raviga seotud toimeid.

#### Uuringud noorloomadel

8-nädalases ravimi suukaudse manustamise uuringus noorte rottidega oli mittetoksiline annus ligikaudu 100 mg/kg/ööpäevas, mille puhul oli ainsaks leiuks maksa kaalu vähene suurenemine, samal ajal kui täisikka jõudvatel koertel täheldati annuste  $\geq 100$  mg/kg/ööpäevas kasutamisel (AUC väärtused umbes 13x (isased) ja 6x (emased) suuremad kui lastel) kesknärvisüsteemi (KNS) häirete nähtusid, sh ühekordseid krampiepisoode üksikutel loomadel. Sarnaseid leide on täheldatud suure süsteemse ekspositsiooni korral pärast terbinafiini veenisest manustamist täiskasvanud rottidele ja ahvidele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Magneesiumstearaat  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Hüpromelloos  
Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumtärklisglükolaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

250 mg tabletid, 14 tk või 28 tk pakendis. Lamisil tabletid on pakendatud Alu/PVC blisterpakendisse, mis omakorda on pakendatud kartongkarpi.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## Lapsed

Poolitusjoonega tablette saab jagada lastele sobivaks annuseks vastavalt kehakaalule (vt lõik 4.2).

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

SIA Novartis Baltics  
Gustava Zemgala gatve 76  
LV-1039 Rīga  
Läti

### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Lamisil 250 mg tabletid: 216198

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4.09.1998  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.10.2013

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

oktoober 2021