

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ЛАМІФЕН®, таблетки по 250 мг

(*TERBINAFINUM*)

VI.2.1 – Огляд епідеміології захворювання

Захворюваність дерматозами на сьогодні є актуальною медико-соціальною проблемою не тільки в Україні, а й в усьому світі. За даними ВООЗ, чверть населення страждають на мікози. Відмічено закономірність зростання захворюваності оніхомікозом із збільшенням віку пацієнтів. Серед осіб старших 60 років ця патологія зустрічається у третини обстежених.

Стригучий лишай - грибкове захворювання із ураженням шкіри, що передається від зараженої людини, або від тварин. Характеризується наявністю на шкірі тулуба великих осередків ураження зі схильністю до злиття з фестончатими обрисами. По периферії осередків ураження гіперемованій валік, що складається з вузликів, пухирців і корочок.

Онїхомікоз - грибкове ураження нігтів стоп і кистей, зумовлене дерматофітами, грибами роду *Candida*, пліснявими грибами. Характеризується змінами кольору нігтьових пластин, появою білих плям до тотального ураження нігтьових пластин з вираженим гіперкератозом.

Лікування грибкових інфекцій шкіри і нігтів, стригучого лишая, онїхомікозів, відповідно до протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання затверджених наказом МОЗ України від 8 травня 2009 року № 312 із ступенем наукової доказовості А або А, Б включає синтетичні протигрибкові засоби III покоління класу аліламінів, до яких відноситься, ЛАМІФЕН® таблетки по 250 мг. Очікуваними результатами лікування є досягнення клінічного і мікологічного видужання.

ЛАМІФЕН® таблетки по 250 мг містить тербінафіну гідрохлориду у дозі, еквівалентній 250 мг тербінафіну, має широкий спектр протигрибкової дії зокрема й проти грибкових інфекцій шкіри і нігтів, спричинених *Trichophyton*, *Microsporum canis* та *Epidermophyton floccosum*, а саме:

1. Стригучий лишай (трихофітія гладкої шкіри, трихофітія промежини і дерматофітія стоп), коли локалізація ураження, вираженість або поширеність інфекції зумовлюють доцільність пероральної терапії;
2. Онїхомікоз.

ЛАМІФЕН® таблетки по 250 мг слід приймати внутрішньо, запиваючи водою.

Багато приймати в той самий час доби і можна приймати натще або після прийому їжі. Дорослим призначають по 1 таблетці 250 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування залежить від характеру і тяжкості перебігу захворювання.

ЛАМІФЕН®, таблетки по 250 мг - генеричний лікарський засіб, розроблений ПРАТ «ФІТОФАРМ» у 2006 році, зареєстрований в Україні у 2007 р. Фармаквівалентність доведена дослідженнями профілів розчинення *in vitro*; антифунгальну дію доведено *in vitro* методом дифузії у поживному агарі у модифікаціях «колодязів» та методом серійних розведень в щільних поживних середовищах, за спектром дії та ступенем вираженості протигрибкової активності є на рівні такої референтного препарату, терапевтична не менша дія доведена у порівняльному клінічному дослідженні ефективності та переносимості до референтного лікарського засобу ЛАМІЗИЛ®, таблетки по 250 мг, виробництва «Novartis Pharmaceuticals U. K. Ltd.»

VI.2.2 Резюме результатів лікування

ЛАМІФЕН®, таблетки по 250 мг є фармацевтично і терапевтично еквівалентним з референтним препаратом ЛАМІЗИЛ®, таблетки по 250 мг, («Novartis Pharmaceuticals U.K. Ltd., Велика Британія), отже, користь від його застосування вважається такою самою, що й для референтного препарату.

Застосування лікарського засобу ЛАМІФЕН® по 1 таблетці 250 мг 1 раз на добу впродовж 28 днів у 99 - 100% пацієнтів за даними відкритого, порівняльного дослідження з оцінки ефективності та переносимості препарату ЛАМІФЕН®, таблетки по 250 мг виробництва ПРАТ «ФІТОФАРМ» і препарату ЛАМІЗИЛ®, таблетки по 250 мг виробництва фірми «Novartis Pharmaceuticals U.K. Ltd» в лікуванні епідермофітії стоп, для 88 осіб, продемонструвало клінічне виліковування у 43 осіб з 44 для пацієнтів основної групи та у 44 осіб з 44, у групі порівняння.

Частота клінічного і мікологічного виліковування при оніхомікозах у 112 осіб при курсі лікування 12 тижнів тербінафіном по 250 мг/день за даними Гудфілд М. Д. та співавт. встановлена у багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо контрольованому дослідженні. Період спостереження становив 36 тижнів. Мікологічно виліковування підтверджено у 82% пацієнтів із оніхомікозом нігтів кистей у основній групі, у групі порівняння - у 12%. Виліковування у пацієнтів з оніхомікозом пальців ніг було засвідчено у 73% та у 6% в групі порівняння ($p < 0,007$). У двох пацієнтів розвинулись небажані реакції, пов'язані з застосуванням тербінафіну, без змін у лабораторних показниках. Загалом переносимість препарату розцінено як прийнятну.

За даними проспективного рандомізованого подвійного сліпого багатоцентрового у паралельних групах порівняльного дослідження ефективності та переносимості тривалої терапії тербінафіном (ЛАМІЗИЛ®) з пульс терапією ітраконазолом (СПОРАНОКС) в лікуванні оніхомікозу, безперервна терапія тербінафіном (250 мг/добу) істотно перевершує за ефективністю пульс-терапію ітраконазолом (400 мг/добу) у пацієнтів з оніхомікозами стоп.

У іншому дослідженні брали участь 496 пацієнтів з 35 центрів шести країн Європи. Хворі на оніхомікоз (у віці 18 – 75 років) отримували 12 або 16 тижнів терапії тербінафіном у дозі 250 мг перорально щоденно, негативність щодо мікроспорії аналізували на 72 тижні спостереження. У групі тербінафіну мікологічне видужання становило 75,5% (у 81/ з 107 осіб) у хворих які приймали препарат 12 тижнів та 80,8% (80/99) у хворих які приймали препарат 16 тижнів. Продемонстровано перевагу ефективності схеми терапії тербінафіном відносно пульс терапії ітраконазолом по 400 мг щоденно впродовж тижня кожні 4 тижні із аналогічною тривалістю курсів лікування 12 і 16 тижнів: мікологічне видужання становило 38.3% (41/107) і 49.1% (53/108) відповідно, $p < 0.0001$. Висока ефективність тербінафіну у даному випадку пояснюється його фунгіцидною дією (призводить до загибелі грибів) і тривалим збереженням у нігті в концентрації, що пригнічує ріст грибків тривалий час після завершення прийому, і забезпечує ріст не ураженій нігтьовій пластинці.

Постмаркетинговий досвід застосування лікарського засобу ЛАМІФЕН®, таблетки 250 мг щоденно, виробництва ПРАТ «ФІТОФАРМ» у комплексному лікуванні оніхомікозів у 54 пацієнтів описаний у публікації Дюдюн А.Д. та співавт. «Комплексне лікування хворих на оніхомікоз» в Українському журналі дерматології, венерології, косметології №1(56), 2015р. Тривалість лікування становила від 6 до 12 тижнів. У 26 хворих основної групи і 25 хворих контрольної групи досягнуто клінічне та мікроскопічно-підтвержене видужання. Аналіз

біохімічних показників крові свідчив, що ЛАМІФЕН® не призводив до негативного впливу на функціональні показники печінки та азотовидільну функцію нирок.

VI.2.3 – Невідомі дані щодо ефективності лікування

Відсутні невідомі дані, що стосуються переваг лікування лікарським засобом ЛАМІФЕН® таблетки по 250 мг, які не відомі виробнику.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Реакції гіперчутливості, в т.ч. анафілактичний шок при застосуванні препарату хворими у яких відома підвищена чутливість до тербінафіну або допоміжних речовин препарату	<p>Відомо про випадки реакцій гіперчутливості, при повторному застосуванні (сенсibiliзації) у осіб з підвищеною чутливістю до тербінафіну повідомлялося про розвиток анафілактичного шоку. Анафілактичний шок - важка форма прояву гіперчутливості негайного типу на тлі сенсibiliзації, що проявляється швидким розвитком зниження артеріального тиску, температури тіла, розладами центральної нервової системи, підвищенням проникності судин і спазмами гладком'язових органів.</p> <p>Тому, застосування препарату є протипоказаним для пацієнтів, у яких виникають реакції підвищеної чутливості при прийомі активної чи одної з допоміжних речовин препарату.</p> <p>Симптоми зазвичай зникають після припинення терапії препаратом і своєчасного проведення спеціалізованої лікарської допомоги відповідно затверджених МОЗ України Протоколів надання медичної допомоги.</p> <p>Отже, для пацієнтів, у яких виникали чи виникли уперше реакції підвищеної чутливості при прийомі активної чи одної з допоміжних речовин препарату, застосування препарату є протипоказаним.</p> <p>Лікарський засіб ЛАМІФЕН®, таблетки по 250 мг, призначається лікарем і відпускається за рецептом лікаря, отже під</p>	<p>Для запобігання виникнення реакцій гіперчутливості у хворих з відомою підвищеною чутливістю до тербінафіну, або до інших компонентів препарату в Інструкції до медичного застосування у розділі «Протипоказання» наведено: Протипоказання для пацієнтів, у яких виникають реакції підвищеної чутливості при прийомі активної чи одної з допоміжних речовин препарату.</p> <p>Лікарський засіб відпускається за рецептом, відповідно призначення лікаря.</p>

	час лікування препаратом необхідно перебувати під наглядом лікаря.	
Серйозна печінкова недостатність (у деяких випадках з летальним наслідком або випадки, що потребували пересадки печінки) при застосуванні препарату у хворих з хронічними або активними захворюваннями печінки	<p>Відомо, що метаболізм системних протигрибкових засобів відбувається у печінці, впливаючи на гепатоцитохромну систему (що знаходиться у клітинах печінки людини), проте чутливість останньої в організмі людини у десятки разів менша такої грибів. Уражені клітини печінки більш чутливі до токсичного впливу препарату. Тому, для особливої популяції «Пацієнти з порушенням функції печінки», наведено протипоказання: ЛАМІФЕН® у таблетках не рекомендується застосовувати пацієнтам із хронічним або активним захворюванням печінки.</p> <p>Оскільки токсичний вплив тербінафіну на клітини печінки може зустрічатись у пацієнтів які вже мають захворюванням печінки та без нього, рекомендується перед призначенням ЛАМІФЕН® в таблетках оцінити всі вже існуючі захворювання печінки.</p> <p>Лікарський засіб ЛАМІФЕН®, таблетки по 250 мг, призначається лікарем і відпускається за рецептом лікаря, отже під час лікування препаратом необхідно перебувати під наглядом лікаря.</p>	<p>Для запобігання розвитку серйозної печінкової недостатності у пацієнтів із хронічними або активними захворюваннями печінки наведено попередження в Інструкції до медичного застосування у розділі «Особливості застосування» Функція печінки. ЛАМІФЕН® у таблетках не рекомендується застосовувати пацієнтам з хронічним або активним захворюванням печінки. Перед призначенням ЛАМІФЕН® в таблетках необхідно оцінити всі вже існуючі захворювання печінки.</p> <p>Доповнено розділ «Протипоказання»: Хронічні або активні захворювання печінки.</p> <p>Лікарський засіб відпускається за рецептом, відповідно призначення лікаря.</p>

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (в тому числі причини, чому вважається потенційним ризиком)
Порушення функції печінки з печінковою недостатністю при застосуванні препарату у хворих, які мають серйозні основні системні захворювання	<p>Повідомлялося про порушення функції печінки з печінковою недостатністю, у пацієнтів, які мали серйозні основні системні захворювання. Поряд з цим відомо, що порушення функцій печінки з печінковою недостатністю можуть бути спричинені і проявами основного системного захворювання. У більшості випадків печінкової недостатності пацієнти мали серйозні основні системні захворювання, а причинно-наслідковий зв'язок з прийомом тербінафіну в таблетках був сумнівним.</p> <p>Токсичне ураження клітин печінки може виникати у пацієнтів із уже існуючим захворюванням печінки та без нього, тому рекомендується спостереження за функціонуванням печінки, загальноприйнятими в</p>

	<p>лікарській практиці методами (наприклад шляхом проведення біохімічного аналізу крові із визначенням рівню ферментів печінки, білірубіну, тимолової проби) для оцінки стану перед початком терапії та через 4-6 тижнів лікування.</p> <p>Лікарський засіб ЛАМІФЕН®, таблетки по 250 мг, призначається лікарем і відпускається за рецептом лікаря, отже під час лікування препаратом необхідно перебувати під наглядом лікаря.</p> <p>Пацієнтів, які приймають ЛАМІФЕН®, слід попередити про те, що потрібно негайно повідомити лікаря про будь-які ознаки або симптоми, що вказують на порушення функції печінки, такі як свербіж, непояснена постійна нудота, зниження апетиту, анорексія, жовтяниця, блювання, підвищена втомлюваність, біль у правій верхній частині живота або темний колір сечі чи знебарвлені випорожнення. Пацієнтам з такими симптомами слід припинити застосування тербінафіну у таблетках, а функцію печінки пацієнта потрібно негайно оцінити.</p>
Серйозні шкірні реакції (наприклад мультиформна еритема, синдром Стівенса Джонсона, токсичний епідермальний некроліз)	<p>Частота виникнення серйозних шкірних реакцій при застосуванні препарату визначена як дуже рідко.</p> <p>Зазначені небажані реакції є проявами алергічних уражень шкіри (дерматозів), що гостро розвиваються.</p> <p>Поряд з цим зазначені алергічні реакції можуть бути спричинені тривалою присутністю в організмі антигенів гриба, а також застосуванням лікарських коктейлів (одночасним прийомом великої кількості лікарських засобів) із розвитком порушень в імунній системі.</p> <p>Профілактика розвитку серйозних шкірних реакцій полягає у призначенні лікарських препаратів з урахуванням їх переносимості в минулому, обережність у застосуванні лікарських коктейлів.</p> <p>У разі виникнення прогресуючих висипань на шкірі лікування ЛАМІФЕН® у таблетках потрібно припинити.</p>
Запаморочення	<p>Повідомлялося про <i>запаморочення</i> як небажану реакцію на застосування препарату, частота якої «дуже рідко».</p> <p>Виникнення запаморочення може спричинювати потенційний ризик до серйозних небажаних реакцій під час керування автотранспортними засобами, та іншими механізмами. Поряд з цим, запаморочення може виникати і з інших причин, не залежно від препарату.</p> <p>Щоб привернути увагу пацієнтів у яких з'являється або може з'явитися запаморочення як небажаний ефект на застосування препарату, та мінімізувати небезпеку втрати контролю за своїми діями під час запаморочення, при керуванні транспортними засобами та роботі з іншими механізмами, підкреслено запобіжну інформацію: <u>Пацієнтам, у яких з'являється запаморочення як небажаний ефект на застосування препарату, слід уникати керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.</u></p>
Зміна метаболізму лікарських засобів, що мають вузький коридор	<p>Відомо, що тербінафін (діюча речовина лікарського засобу ЛАМІФЕН®) змінює СYP2D6 - опосередкований метаболізм (перетворення лікарських речовин в організмі) лікарських засобів, що мають вузький коридор терапевтичної дії, тому існує потенційний клінічно значимий ризик</p>

<p>терапевтичної дії, при одночасному використанні з тербінафіном</p>	<p>підвищення їх концентрації у крові. Вплив на організм пацієнта зазначених взаємодій потребуватиме спостереження за відповіддю на лікування і ретельного контролю стану пацієнта лікарем.</p> <p>В інструкції до медичного застосування у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» наведено перелік лікарських засобів, одночасне застосування яких з тербінафіном потребує спостереження їх ефекту лікарем, та лікарських рекомендацій щодо дозування і застосування, а саме: кофеїн, трициклічні антидепресанти (TCAs), бета-блокатори, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRIs), антиаритмічні препарати (включаючи клас 1A, 1B та 1C) та інгібітори моноаміноксидази (MAO-Is) типу B, дезипрамін.</p> <p>Лікарський засіб ЛАМІФЕН®, таблетки по 250 мг, призначається лікарем і відпускається за рецептом лікаря, тому рекомендується ретельно контролювати стан пацієнтів, які отримують вищеперелічені лікарські засоби одночасно із лікарським засобом ЛАМІФЕН®, необхідно перебувати під наглядом лікаря.</p>
---	---

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Обмежена інформація про застосування у хворих з нирковою недостатністю	Дані стосовно проблеми безпеки застосування лікарського засобу ЛАМІФЕН® в таблетках пацієнтам з порушенням функції нирок недостатні, тому в Інструкції до медичного застосування у розділі «Особливості застосування» наведено: Ниркова функція. Застосування ЛАМІФЕН® в таблетках пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 50 мл/хв або рівень креатиніну в сироватці крові більше 300 мкмоль/л) не було вивчено належним чином і тому не рекомендується
Обмежена інформація про застосування під час вагітності	Дані стосовно проблеми безпеки застосування лікарського засобу ЛАМІФЕН® в таблетках по 250 мг під час вагітності недостатні, тому у розділі інструкції до медичного застосування Застосування у період вагітності або годування груддю наведено: Досвід застосування лікарського засобу ЛАМІФЕН® вагітним жінкам дуже обмежений, тому ЛАМІФЕН® не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли клінічний стан жінки вимагає лікування пероральним тербінафіном та очікувана користь для матері переважає будь-який потенційний ризик для плода
Відсутня інформація про застосування в період лактації	Дані стосовно проблеми безпеки застосування лікарського засобу ЛАМІФЕН® в таблетках по 250 мг в період лактації дуже обмежені. Відомо, що тербінафін проникає у грудне молоко, і тому жінки, які годують груддю, не повинні отримувати лікування ЛАМІФЕН®
Відсутня інформація про застосування дітям	Дані щодо застосування препарату дітям обмежені, тому його застосування не рекомендується цій віковій категорії пацієнтів

VI.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Детальна інформація про рутинні заходи з мінімізації ризиків представлена у формі Інструкції для медичного застосування для лікарського засобу ЛАМІФЕН® таблетки по 250 мг, що містить інформацію про те як застосовувати лікарський засіб, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Важливими рутинними інструментами з мінімізації ризиків для кожної з проблем з безпеки визначених для лікарського засобу, ЛАМІФЕН®, таблетки по 250 мг, є:

- наведена інформація та запропоновані формулювання в Інструкції для медичного застосування для лікарського засобу, ЛАМІФЕН®, таблетки по 250 мг, оскільки вона являє собою контрольований і стандартизований формат для інформування про лікарський засіб працівників з медичною та фармацевтичною освітою і пацієнтів.
- умови за яких лікарський засіб ЛАМІФЕН®, таблетки по 250 мг, може бути доступним, тобто «правовий статус» лікарського засобу – за рецептом.

Для лікарського засобу ЛАМІФЕН®, таблетки по 250 мг не потребує застосування додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6 – План післяреєстраційного розвитку

Не прийнятно.

VI.2.7 – Зведена таблиця змін до плану управління ризиками з часом

Не прийнятно.