

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
ЛАМІФЕН, таблетки по 250 мг
(LAMIPHEN)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювань

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 гіперемований валик, що складається з вузликів, пухирців і корочок.

Оніхомікоз - 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, оніхомікозів, 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 щодо інфекцій шкіри, волосся і нігтів, спричинених такими дерматофітами, як *Trichophyton* (наприклад *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (наприклад *Microsporum canis*), *Epidermophyton floccosum* і дріжджові грибки роду *Candida* (наприклад *Candida albicans*) та *Pityrosporum*., 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. Оніхомікоз.

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

Бажано 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 2007р. 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 Ламіфену® 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. Продemonстровано 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 уражених нігтьових 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 підтверджене 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 тербінафіном чи лікарським засобом Ламіфен® таблетки по 250 мг, які невідомі 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	Відомо про випадки реакцій гіперчутливості, при повторному застосуванні (сенсibilізації) у осіб з підвищеною чутливістю до тербінафіну повідомлялося про розвиток анафілактичного шоку. Анафілактичний шок - важка форма прояву гіперчутливості негайного типу на тлі сенсibilізації, що проявляється швидким розвитком зниження артеріального тиску, температури тіла, розладами центральної нервової системи, підвищенням проникності судин і спазмами гладком'язових органів. Тому, застосування препарату є протипоказаним для пацієнтів, у яких виникають реакції підвищеної чутливості при прийомі активної чи одної з допоміжних речовин препарату. Отже, для пацієнтів, у яких виникали чи виникли уперше реакції підвищеної чутливості при прийомі активної чи одної з допоміжних речовин препарату, застосування є протипоказаним. Лікарський засіб Ламіфен®, таблетки по 250 мг, призначається лікарем і відпускається за рецептом лікаря, отже під час лікування препаратом необхідно перебувати під наглядом лікаря.	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. Також застережлива інформація наведена у розділах «Особливості застосування» та «Побічні реакції». Лікарський засіб відпускається за рецептом, відповідно призначення лікаря.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
серйозна печінкова недостатність (у деяких випадках з летальним наслідком або випадки, що потребували пересадки печінки) при застосуванні препарату у хворих з хронічними або гострими захворюваннями печінки	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 протипоказаний для застосовування пацієнтам із хронічним або гострим захворюванням печінки. Оскільки токсичний вплив тербінафіну на клітини печінки може зустрічатись у пацієнтів які вже мають захворюванням печінки та без нього, рекомендується перед призначенням Ламіфену® в таблетках оцінити всі вже існуючі захворювання печінки. Лікарський засіб Ламіфен®, таблетки по 250 мг, призначається лікарем і відпускається за рецептом лікаря, отже під час лікування препаратом необхідно перебувати під наглядом лікаря.	Для запобігання розвитку серйозної печінкової недостатності у пацієнтів із хронічними або гострими захворюваннями печінки наведено попередження в Інструкції до медичного застосування у розділі «Особливості застосування» Функція печінки. Ламіфен® у таблетках протипоказаний для застосовування пацієнтам з хронічним або гострим захворюванням печінки. Перед призначенням Ламіфену® в таблетках необхідно оцінити всі вже існуючі захворювання печінки. Як мінімум слід визначити рівні АЛТ та АСТ для того, щоб отримати вихідні значення для порівняння їх зі значеннями, які будуть отримані під час лікування. У пацієнтів із уже існуючими захворюваннями печінки кліренс тербінафіну може знижуватись приблизно на 50 %. Доповнено розділ «Протипоказання»: Хронічні або гострі захворювання печінки. Лікарський засіб відпускається за рецептом, відповідно призначення лікаря.

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	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,

Ризик	Що відомо (в тому числі причини, чому вважається потенційним ризиком)
серйозні основні системні захворювання	а причинно-наслідковий зв'язок з прийомом тербінафіну в таблетках був сумнівним. Токсичне ураження клітин печінки може виникати у пацієнтів із уже існуючим захворюванням печінки та без нього, тому рекомендується спостереження за функціонуванням печінки, загальноприйнятими в 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. Лікарський засіб Ламіфен®, таблетки по 250 мг, призначається лікарем і відпускається за рецептом лікаря, отже під час лікування препаратом необхідно перебувати під наглядом лікаря. 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, постійна нудота, втрата 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.
Серйозні шкірні реакції (наприклад мультиформна ерітема, синдром Стівенса Джонсона, токсичний епідермальний некроліз)	Частота виникнення серйозних шкірних реакцій при застосуванні препарату визначена як дуже рідко. Зазначені небажані реакції є проявами алергічних уражень шкіри (дерматозів), що гостро розвиваються. 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. Профілактика розвитку серйозних шкірних реакцій полягає у призначенні лікарських препаратів з урахуванням їх переносимості в минулому, обережність у застосуванні лікарських коктейлів. У разі виникнення прогресуючих висипань на шкірі лікування Ламіфеном® у таблетках потрібно припинити.
Запаморочення	Повідомлялося про запаморочення як небажану реакцію на застосування препарату, частота якої «часто». 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. 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

Ризик	Що відомо (в тому числі причини, чому вважається потенційним ризиком)
	під час запаморочення, при керуванні транспортними засобами та роботі з іншими механізмами, підкреслено запобіжну інформацію: <u>Пацієнтам, у яких з'являється запаморочення та порушення зору як небажаний ефект на застосування препарату, слід уникати керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.</u>
Зміна метаболізму лікарських засобів, що мають вузький коридор терапевтичної дії, при одночасному використанні з тербінафіном	Відомо, що тербінафін (діюча речовина лікарського засобу Ламіфен®) змінює CYP2D6 – опосередкований метаболізм (перетворення лікарських речовин в організмі) лікарських засобів, що мають вузький коридор терапевтичної дії, тому існує потенційний клінічно значимий ризик підвищення їх концентрації у крові. Вплив на організм пацієнта зазначених взаємодій потребуватиме спостереження за відповіддю на лікування і ретельного контролю стану пацієнта лікарем. 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: 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, декстрометорфан/декстрорфан. 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 Ламіфеном®. Необхідно перебувати під наглядом лікаря.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
обмежена інформація про застосування у хворих з нирковою недостатністю	Дані стосовно проблеми безпеки застосування Ламіфену® в таблетках пацієнтам з порушенням функції нирок недостатні, тому в Інструкції до медичного застосування у розділі «Особливості застосування» наведено: Ниркова функція. Застосування Ламіфену® 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 Ламіфену® 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 Ламіфену® вагітним жінкам дуже обмежений, тому Ламіфен® не слід застосовувати у період вагітності, окрім

Ризик	Що відомо
	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 Ламіфену® 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 Ламіфеном®.
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 безпеки визначених для лікарського засобу, Ламіфен®, таблетки по 250 мг, є :

- наведена інформація та пропонувані 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

У післяреєстраційному періоді заходи післяреєстраційного розвитку не пропонуються.

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

Версія ПУР	Дата	Проблема з безпеки	Коментар
1.0	10.10.2016	Не застосовано	Перша редакція
1.1	02.07.2024	Не застосовано	ІМЗ приведена до референтного препарату. Ризики не змінено. Внесені зміни до частин I, V, VI, VII.