lamifen

Terbinafine
Tablets 125,250 mg

Broad spectrum antifungal

Composition: • **Lamifen 125 mg tablets**: ***Active Ingredient:*** 125mg terbinafine.
Inactive Ingredients: Microcrystalline Cellulose (Avicel PH 102), Colloidal Silicon Dioxide (Aerosil 200), Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (Methocel E 15) , Magnesium Stearate Croscarmellose Sodium, Tween 80 (Emaral 80).
• **Lamifen 250 mg tablets**: ***Active Ingredient:*** 250mg terbinafine.
Inactive Ingredients: Microcrystalline Cellulose (Avicel PH 102), Colloidal Silicon Dioxide (Aerosil 200), Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (Methocel E 15) , Magnesium Stearate, Croscarmellose Sodium, Tween 80 (Emaral 80).
Indications: • Onychomycosis(fungal infection of the nail) caused by dermatophyte fungi.• Tinea capitis.
• Fungal infections of the skin for the treatment of tinea corporis, tinea crusis, tinea pedis and yeast infections of the skin caused by the genus Candida (e.g. Candida albicans) where oral therapy is generally considered appropriate owing to the site, severity or extent of the infection.Note: In contrast to topical Lamifen, Oral Lamifen is not effective in pityriasis versicolor.
Dosage and Administration: The duration of treatment varies according to indication and severity of infection.
Adults: 250mg once daily.***Skin infections:*** Recommended duration of treatment:
Tinea pedis (interdigital, plantar/moccasin type): 2 to 6 weeks,Tinea corporis, crusis: 2 to 4 weeks.
Cutaneous candidiasis: 2 to 4 weeks.Complete resolution of the signs and symptoms of infection may not occur until several weeks after mycological cure.***Hair & scalp infections:*** Recommended duration of treatment:- Tinea capitis: 4 weeks.Tinea capitis occurs primarily in children.***Onychomycosis:*** For most patients the duration of successful treatment is 6 to 12 weeks. ***Fingernail onychomycosis***:6 weeks of therapy is sufficient for fingernail infections in most cases. ***Toenail onychomycosis:*** 12 weeks of therapy is sufficient for toenail infections in most cases.
Some patients with poor nail outgrowth may require longer treatment. The optimal clinical effect is seen some months after mycological cure and cessation of treatment. This is related to the period required for outgrowth of healthy nail.**Additional information on special population:** ***Liver impairment:*** Lamifen tablets are not recommended for patients with chronic or active liver disease (See section Special Warnings and Precautions for use).***Renal impairment***:The use of Lamifen tablets has not been adequately studied in patients with renal impairment and is therefore not recommended in this population (See section Special Warnings and Precautions for use and section Pharmacokinetics). ***Elderly***: There is no evidence to suggest that elderly patients require different dosages or experience different side effects than younger patients. When prescribing lamifen tablets for patients in this age group, the possibility of pre-existing impairment of liver or kidney function should be considered (See section Special Warnings and Precautions for use).
Contraindications: Known hypersensitivity to terbinafine or to any of the excipients of the product.**Special Warnings & Precautions For Use**: Doctors prescribing oral terbinafine should first ensure that there is a clear indication for it's use (use oral form only after adequate trial of topical therapy).***Liver function:*** Lamifen tablets are not recommended for patients with chronic or active liver diseases. Before prescribing Lamifen tablets pre-existing liver disease should be assessed. Hepatotoxicity may occur in patients with and without pre-existing liver disease. Very rare cases of serious liver failure (some with a fatal outcome, or requiring liver transplant) have been reported in patients treated with tablets. In the majority of liver failure cases the patients had serious underlying systemic conditions and a casual association with the intake of terbinafine tablets was uncertain (see Undesirable Effects). Patients prescribed Lamifen tablets should be warned to report immediately any symptoms of unexplained persistent nausea, anorexia, fatigue, vomiting, right upper abdominal pain, or jaundice, dark urine or pale stools. Patients with these symptoms should discontinue taking oral terbinafine and the patients liver function should be immediately evaluated.
Dermatological effects: Serious skin reactions(e.g. Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis) have been very rarely reported in patients taking terbinafine tablets. If progressive skin rash occurs, Lamifen tablets treatment should be discontinued.***Haematological effects:*** Very rare cases of blood dyscrasias (neutropenia, agranulocytosis, thrombocytopenia, pancytopenia) have been reported in patients treated with terbinafine tablets. Etiology of any blood dyscrasias that occur in patients treated with terbinafine tablets should be evaluated and consideration should be given for a possible change in medication regimen, including discontinuation of treatment with lamifen tablets.***Renal function:*** In patients with renal impairment (creatinine clearance less than 50 ml/min or serum creatinine of more than 300 micro mol/l) the use of terbinafene tablets has not been adequately studied, and therefore, is not recommended (See section Pharmacokinetics).
Drug Interactions: In vitro and vivo studies have shown that terbinafine inhibits the CYP2D6 metabolism. Therefore, patients receiving concomitant treatment with drugs predominantly metabolized by CYP2D6, e.g. certain members of the following drug classes, tricyclic antidepressants (TCAs), beta-blockers, selective serotonine reuptake inhibitors (SSRIs), antiarrhythmics (including class 1A, 1B and 1C) and monoamine oxidase inhibitors(MAO-Is) Type B, should be followed up, especially if co-administered drug has a narrow therapeutic window (see section Interactions).
Interactions: ***Effect of other medicinal products on terbinafine:***
The plasma clearance of terbinafine may be accelerated by drugs, which induce metabolism and may be inhibited by drugs, which inhibit cytochrome P450. Where co-administration of such agents is necessary, the dosage of lamifen tablets may need to be adjusted accordingly.***The following medicinal products may increase the effect or plasma concentration of terbinafine*** :Cimetidine decreases the clearance of terbinafine by 33%.
Fluconazole increased the Cmax and AUC of terbinafine by 52% and 69% respectively, due to inhibition of both CYP3A4 enzymes> Similar increase in exposure may occur when other drugs which inhibit both CYP2C9 and CYP3A4 such as ketoconazole and amiodarone are concomitantly administered with terbinafine,
The following medicinal products may decrease the effect or plasma concentration of terbinafine :
Rifampicin increases the clearance of terbinafine by 100%.***Effect of terbinafine on other medicinal products***:According to the results from studies undertaken in vitro and in healthy volunteers, terbinafine shows negligible potential for inhibiting or enhancing the clearance of most drugs that are metabolized via the cytochrome P450 system (e.g. terfenadine, triazolam, tolbutamide or oral contraceptives) with exception of those metabolized through CYP2D6 (see below).Terbinafine does not interfere with the clearance of antipyrine or digoxin.There was no effect of terbinafine on the pharmacokinetics of fluconazole. Further there was no clinically relevant interaction between terbinafine and the potential comedications cotrimoxazole (trimethoprim and sulfamethoxazole), zidovudine or theophylline.Some cases of menstrual irregularity have been reported in patients taking terbinafine tablets concomitantly with oral contraceptives, although the incidence of these disorders remains within the background incidence of patients taking oral contraceptives alone.***Terbinafine may increase the effect or plasma concentration of the following medicinal products:*** Caffeine,Terbinafine decreased the clearance of caffeine administered intravenously by 19%.***Compounds predominantly metabolized by CYP2D6:*** In vitro and in vivo studies have shown that terbinafine inhibits the CYP2D6- mediated metabolism. This finding may be of clinical relevance for compounds predominantly metabolized by CYP2D6, e.g. certain members of the following drug classes, tricyclic antidepressants (TCAs), beta-blockers, selective serotonine reuptake inhibitors (SSRIs), antiarrhythmics (including class 1A, 1B and 1C) and monoamine oxidase inhibitors(MAO-Is) Type B, especially and if they have a narrow therapeutic window (see section **Special Warnings and Precautions** For Use)Terbinafine decreases the clearance of desipramine by 82%.In studies in healthy subjects characterized as extensive metabolizers of dextromethorphan (antitussive drug and CYP2D6 probe substrate), terbinafine increased the dextromethorphan/dextrophan metabolic ratio in urine by 16-to 97-fold on average. Thus, terbinafine may convert extensive CYP2D6 metabolizers to poor metabolizer status .
Terbinafine may decrease the effect or plasma concentration of the following medicinal products :
Terbinafine increases the clearance of ciclosporin by 15%.**Pregnancy & Lactation:*****Pregnancy:*** Lamifen tablets: Foetal toxicity and fertility studies in animals suggest no adverse effects. Since clinical experience in pregnant women is very limited. Lamifen Tablets should not be used during pregnancy unless the potential benefits outweigh any potential risks.***Lactation:*** *Lamifen tablets:* Terbinafine is excreted in breast milk; mothers receiving oral treatment with Lamifen should therefore not breast-feed.**Effects on ability to drive and use machines:**No studies on the effects of terbinafine tablets treatment on the ability to drive and use machines have performed. Patients who experience dizziness as an adverse effect should avoid driving vehicles or using machines.
Undesirable effects: In general Lamifen tablets are well tolerated. Side effects are usually mild to moderate and transient. The following adverse reactions have been observed in the clinical trials or during post marketing experience.Very common (≥ 1/10); Common (≥ 1/100, < 1/10); Uncommon (≥ 1/1000, < 1/100); Rare (≥ 1/10000, < 1/1000); Very Rare (< 1/10000); including isolated reports.* Blood & lymphatic disorders:Very rare: Neutropenia, agranulocytosis, thrombocytopenia, pancytopenia.life threating blood dyscrasias : (white blood cell disorders, severe skin reactions) * Immune System disorders: Very rare: Anaphylactoid reactions (including angioedema), cutaneous and systemic lupus erythematosus.* Nervous system disorders:Common: Headache,Uncommon: Taste disturbance, including taste loss, which usually recover within several weeks after discontinuation of the drug. Isolated cases of prolonged taste disturbances have been reported. A decrease of food intake leading to significant weight loss was observed in very few severe cases.Very rare: Dizziness, paraesthesia and hypoaesthesia.* Gastrointestinal disorders: Very Common: Gastrointestinal symptoms (Feeling of fullness, loss of appetite, dyspepsia, nausea, mild abdominal pain, diarrhea).* Hepato-biliary disorders:Rare: Hepatobiliary dysfunction (primarily cholestatic in nature), including very rare cases of serious liver failure (some with a fatal outcome or requiring liver transplant). In the majority of liver failure cases the patients had serious underlying systemic conditions and a casual association with the intake of terbinafine tablets was uncertain.hepatotoxicity:(hepatic disorders and insufficiency including jaundice and hepatitis) Skin & subcutaneous tissue disorders:Very common: non serious forms of skin reactions (rash, urticaria).Very rare: serious skin reactions (e.g. Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, acute generalized exanthematous pustulosis).Psoriasiform eruptions or exacerbation of psoriasis.Hair loss, although a casual relationship has not been established.* Musculoskeletal and connective tissue disorders:Very common: Musculoskeletal reactions (arthralgia and myalgia).* General Disorders:Very rare: fatigue.***Other adverse drug reactions from post –marketing spontaneous reports:*** The following adverse drug reactions have been identified based on post-marketing spontaneous reports and are organized by system organ classes. Because the reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency.* Blood and lymphatic system disorders: anaemia.* Immune system disorders: anaphylactic reaction, serum sickness-like reaction.* Psychiatric disorders: anxiety and depressive symptoms secondary to taste disturbances.* Ear and labyrinth disorders: hypoacusis, impaired hearing, tinnitus.* Vascular disorders: vasculitis.* Nervous system disorders: anosmia including permanent anosmia, hyposmia.* Skin and subcutaneous tissue disorders: photosensitivity reactions (e.g. photodermatosis, photosensitivity allergic reaction and polymorphic light eruption).* Gastrointestinal disorders: pancreatitis.* Musculoskeletal and connective tissue disorders: rhabdomyolysis.* General disorders and administration site conditions: influenza-like illness, pyrexia.* Investigations: blood creatine phosphokinase increased.If you notice the appearance of any of these symptoms, stop the treatment and consult your doctor.**Overdose:**A few cases of overdosage (up to 5gm) have been reported, giving rise to headache, nausea, epigastric pain and dizziness. The recommended treatment of overdosage consists of eliminating the drug, primarily by the administration of activated charcoal, and giving symptomatic supportive therapy, if needed.
Pharmacodynamics:Terbinafine is an allylamine which has a broad spectrum of activity against fungal pathogens of the skin, hair and nails including dermatophytes such as Trichophyton (e.g. T. rubrum, T. mentagrophytes. T. verrucoum, T. tonsurans, T. violaceum). Microsporrum (e.g. M. canis). Epidermophyton floccosum, and yeasts of the genera Candida (e.g. C. albicans) and Pityrosporum. At low concentrations terbinafine is fungicidal against dermatophytes, moulds and certain dimorphic fungi. Its activity against yeasts is funficidal or fungistatic, depending on the species.Terbinafine interferes specially with fungal sterol biosynthesis at an early step. This leads to a deficiency in ergosterol and to an intercellular accumulation of squalene, resulting in fungal cell death.
Terbinafine acts by inhibition of squalene epoxidase in the fungal cell membrane. The enzyme squalene epoxidase is not linked to the cytochrome P450 system.When given orally, the drug concentrates in skin, hair and nails at levels associated with fungicidal activity.**Pharmacokinetics**:Following oral administration, terbinafine is well absorbed (> 70%) and the absolute bioavailability of terbinafine tablets as a result of first pass metabolism is approximately 50%. A single oral dose of 250 mg terbinafine resulted in a mean peak plasma concentration of 1.3 microgram/ml within 1.5 hours of administration. A steady-state, in comparison to a single dose, peak concentration of terbinafine was on average 25% higher and plasma AUC increased by a factor of 2.3. From the increase in plasma AUC an effective half-life of ~30 hours can be calculated. The bioavailability of terbinafine is moderately affected by food (increase in the AUC of less than 20%), but not sufficiently to require dose adjustments.Terbinafine binds strongly to plasma proteins (99%). It rapidly diffuses through the dermis and concentrates in the lipophilic stratum corneum. Terbinafine is also secreted in sebum, thus achieving high concentrations in hair follicles, hair and sebum-rich skin.There is also evidence that terbinafine is distributed into the nail plate within the first few weeks after commencing therapy.Terbinafine is metabolized rapidly and extensively by at least seven CYP isoenzymes with major contributions from CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 and CYP2C19. Biotransformation results in metabolites with no antifungal activity, which are excreted predominantly in the urine. No clinically relevant age-dependent changes in steady-state plasma concentrations of terbinafine have been observed.Single dose pharmacokinetic studies in patients with renal impairment (creatinine clearance <50 ml/min) or with pre-existing liver disease have shown that the clearance of terbinafine tablets may be reduced by about 50%.**Preclinical safety Data:**In long term studies (up to 1 year) in rats and dogs no marked toxic effects were seen in either species up to oral doses of about 100 mg/kg a day. At high oral doses the liver and possibly also the kidneys were identified as potential target organs.In a two-year oral carcinogenicity study in mice. No neoplastic or other abnormal findings attributable to treatment were made up to doses of 130(males) and 156(females) mg/kg a day. In a two-year oral carcinogenicity study in rats, an increased incidence of liver tumors was observed in males at the highest dose level of 69 mg/kg a day. The changes which may be associated with peroxisome proliferation have been shown to be species-specific since they were not seen in the carcinogenicity study in mice or in other studies in mice, dogs or monkeys.During high-dose studies in monkeys, refractile irregularities were observed in the retina at the higher doses (non-toxic effect level 50 mg/kg). These irregularities were associated with the presence of terbinafine metabolite in ocular tissue and disappeared after drug discontinuation. They were not associated with histological changes.An 8-week oral study in juvenile rats provided a no-toxic-effect level (NTEL) of close to 100mg/kg/day, with the only finding being slightly increased liver weights, while in maturing dogs at >100 mg/kg/day (AUC values about 13x (m) and 6x (f) those in children), signs of central nervous system (CNS) disturbance including single episodes of convulsions in individual animals were observed. Similar findings have been observed at high systemic exposure upon intravenous administration of terbinafine to adult rats or monkeys. A standard battery of in vitro and in vivo genotoxicity tests revealed no evidence of mutagenic or clastogenic potential. No adverse effects on fertility or other reproduction parameters were observed in studies in rats or rabbits.**Incompatibilities**:None Known.
Package:***Lamifen 125mg:*** Carton box containing 14 tablets in two (Al/PVC) strips, each strip contains 7 tablets and an inner leaflet.***Lamifen 250mg:*** Carton box containing 14 tablets in two (Al/PVC) strips, each strip contains 7 tablets and an inner leaflet.**Storage:** Store at a temperature not exceeding 30ºC,in dry place .Keep out of reach of children.

Manufactured by:
Egyptian Group For Pharmaceutical Industries.
EGPI
16x24
V01

لاميفين

تيربينـــافين
أقـراص ١٢٥ و ٢٥٠ مجم
مضاد للفطريات عن طريق الفم

التركيب والشكل الصيدلي: المادة الفعالة: تيربينافين هيدروكلوريد.
أقراص ١٢٥ مجم: كل قرص يحتوي على ١٢٥ مجم تيربينافين ، أقراص ٢٥٠ مجم: كل قرص يحتوي على ٢٥٠ مجم تيربينافين .
المواد الغير فعالة: ميكروكريستالين سيليلوز ، كولويدل سيليكون ثنائي الاكسيد ، هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز ، ستيرات الماغنيسيوم ، كروس كارميلوز صوديوم ، توين ٨٠.
الشكل الصيدلي: أقراص عن طريق الفم.
دواعي الاستخدام: التهابات الأظافر الفطرية (العدوى الفطرية للأظافر) التي تسببها الفطريات الجلدية، تنيا (سعفة) الرأس، التهابات فطرية في الجلد لعلاج تنيا الجسم ، تنيا ساق ، تنيا القدم والتهابات الخميرة من الجلد الناجم عن مجموعة الكانديدا (مثل الكانديدا البيكانز) حيث يعتبر عموماً العلاج عن طريق الفم مناسب طبقاً لشدة وموقع ومدى العدوى.**ملاحظة :** وعلى النقيض من لاميفين الموضعي ، لاميفين عن طريق الفم ليس فعال في النخالية المبرقشة.
الجرعة وطريقة الإستعمال: مدة العلاج تختلف وفقاً لليفان و شدة العدوى.
الكبار: ٢٥٠ مجم مرة واحدة يومياً.
التهابات الجلد: تنيا القدم (بين الاصابع ، الأخمص): من ٢ الى ٦ أسابيع، التنيا الجسدية ، ساق : من ٢ إلى ٤ أسابيع، داء الكنديديا الجلدى : من ٢ إلى ٤ أسابيع.
قد لا يتم إختفاء كامل للعلامات وأعراض الإصابة إلا بعد عدة أسابيع من العلاج البكتيرى.
عدوي الشعر وفروة الرأس: أوصت مدة العلاج :• تنيا الرأس : ٤ أسابيع.
حالات الأونيكوميكوزيس: بالنسبة لمعظم المرضى فترة العلاج الناجحة هي من ٦ إلى ١٢ أسبوعاً.
حالات الأونيكوميكوزيس في أظافر اليد: ستة أسابيع من العلاج كافية لالتهابات الأظافر في معظم الحالات.
حالات الأونيكوميكوزيس في أظافر القدم: ١٢ اسبوعا من العلاج كافية لالتهابات الأظافر في معظم الحالات.بعض المرضى الذين يعانون من ضعف نمو الأظافر يتطلبون فترة علاج أطول. ويرى التأثير السريرى الأمثل بعد بضعة أشهر من العلاج البكتيرى ووقف العلاج. ويرتبط هذا بالفترة اللازمة للنمو الصحي للاظفر.
معلومات إضافية عن مجموعات خاصة:إختلال في الكبد:لا ينصح بأقراص لاميفين للمرضى الذين يعانون من مرض مزمن في الكبد أو نشط (أنظر قسم تحذيرات خاصة وإحتياطيات الإستخدام).إختلال كلوي:لم يتم دراسة إستخدام أقراص لاميفين بشكل كافي لدى مرضى الفشل الكلوي، وبالتالي لا ينصح في هذه الحالة من المرضى (أنظر قسم تحذيرات خاصة وإحتياطيات الإستخدام و الحركية الدوائية).
كبار السن: ليس هناك ادلة تشير الى أن المرضى المسنين يتطلبون جرعات مختلفة أو تعرضوا لآثار جانبية مختلفة عن المرضى الأصغر سناً. عند وصف أقراص لاميفين لمرضى في هذه الفئة العمرية، ينبغي النظر في احتمالية وجود إختلال في وظائف الكلى أو الكبد مسبقاً (أنظر قسم تحذيرات خاصة وإحتياطيات الإستخدام).
موانع الاستخدام: فرط الحساسية لتيربينافين أو أي من مكونات المستحضر.
التحذيرات والاحتياطات الخاصة بالاستخدام: يجب على الأطباء وصف تيربينافين عن طريق الفم بعد التأكد أولا من أن هناك دلالة واضحة لإستخدامه (الإستخدام عن طريق الفم يكون بعد محاولة كافية من العلاج الموضعي)وظائف الكبد:لا ينصح بأقراص لاميفين للمرضى الذين يعانون من مرض مزمن أو نشط في الكبد. قبل وصف أقراص لاميزيل، ينبغي تقييم أي اعراض كانت موجودة من قبل من أمراض الكبد. قد يحدث تسمم كبدي في المرضى الذين يعانون من أو بدون امراض الكبد موجودة من قبل. وقد تم الابلاغ عن حالات نادرة جدا من فشل الكبد الخطير (في بعض الحالات تكون النتيجة قاتلة ، أو تتطلب زرع كبد) مع بعض المرضى الذين تم علاجهم مع أقراص تيربينافين. في معظم حالات فشل الكبد كان المرضى يعانون من حالات جهازية خطيرة كامنة وراء وجود علاقة سببية مع تناول أقراص تيربينافين هو غير مؤكد.أنظر قسم آثار غير مرغوب فيها). يجب تحذير مرضى أقراص لاميفين بالإبلاغ فوراً عن أي أعراض مثل الغثيان المستمر غير المبرر، فقدان الشهية ، التعب ، التقيؤ ، الام في البطن العلوية اليمنى، اليرقان و البول داكن أو البراز شاحب. وينبغي على المرضى الذين يعانون من هذه الاعراض وقف تيربينافين الفم ويجب تقييم وظائف الكبد على الفور.
الآثار على الجلد: تم تسجيل تفاعلات جلدية خطيرة نادرة جدا (مثل ملازمة ستيفنز جونسون، إنحلال البشرة السامة) في المرضى الذين يتناولون أقراص تيربينافين. إذا حدث طفح جلدي تدريجي يجب وقف تناول الأقراص.
الآثار على الدم: وقد تم الابلاغ عن حالات نادرة جداً مهددة للحياة من إضطرابات خلايا الدم (العدلات، ندرة المحببات، قلة الصفيحات، قلة الكريات الشاملة) مع بعض المرضى الذين تم علاجهم مع أقراص تيربينافين. يجب تقييم أي مسببات لإضطرابات خلايا الدم التي تحدث في المرضى الذين عولجوا بالأقراص. وينبغي النظر عن تغيير محتمل في نظام العلاج ، بما في ذلك التوقف عن العلاج بأقراص لاميفين.
وظائف الكبد: في المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي (تصفية الكرياتينين أقل من ٥٠ مل / دقيقة أو مصل الكرياتينين أكثر من ٣٠٠ ميكرو مول /لتر) إستخدام أقراص تيربينافين لم تتم دراسته بشكل كاف، وبالتالي غير مستحسن إستخدامه مع هذه الحالات (أنظر قسم الحركية الدوائية).
التفاعل مع المنتجات الدوائية الأخرى: لقد أظهرت الدراسات المعملية أن تيربينافين يثبط الـ CYP۲D۶ وبالتالي فإن المرضى الذين يتلقون العلاج المصاحب بالادوية التي يتم أيضها عن طريق CYP۲D۶ مثل أنواع معينة من الأدوية التالية: مضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقات (TCAs)، حاصرات بيتا، مثبطات إمتصاص السيروتونين الانتقائية (SSRIs)، منظمات ضربات القلب (تشمل الفئة ١أ ، ١ب ، ١ج) ومثبطات أوكسيديز المونوامين (MAO-Is) النوع ب ، يجب متابعة حالتهم خاصة اذا كانت الادوية المصاحبة لها نافذة علاجية ضيقة (أنظر قسم التفاعلات).
التفاعلات: تأثير المنتجات الدوائية على تيربينافين.يمكن الإسراع من تخلص الباز ما من تيربينافين عن طريق الادوية التي تحفز الأيض ويمكن تثبيطه أيضاً عن طريق الأدوية التي تثبط السيتوكروم P۴۵۰. حينما تكون مصاحبة مثل تلك الأدوية ضرورية فإن جرعة لاميفين أقراص قد يتم تعديلها وفقا لذلك.
المنتجات الدوائية التالية قد تزيد من التأثير أو تركيز البلازما للتيربينافين:سيميتيدين يخفض التخلص من التيربينافين بنسبة ٣٣٪،كلوكونازول يزيد Cmax و ال AUC للتيربينافين بنسبة ٥٢٪ و ٦٩٪ على التوالي ويرجع ذلك الى تثبيط كلا من الانزيمات CYP۲C۹ و CYP۳A۴، قد تحدث زيادة مماثلة في التعرض عند تناول أدوية أخري تثبط كلا من CYP۲C۹ و CYP۳A۴ مثل الكيتوكونازول والاميودارون بصورة متزامنة مع التيربينافين.
المنتجات الدوائية التالية قد تخفض من التأثير أو تركيز البلازما للتيربينافين: ريفامبيسين يزيد التخلص من التيربينافين بنسبة ١٠٠٪.
تأثير التيربينافين على المنتجات الدوائية الاخرى: وفقا لنتائج الدراسات التي أجريت في المختبر وعلى متطوعين أصحاء فلقد أظهر التيربينافين إحتمال ضئيل لتثبيط أو تعزيز التخلص من معظم الادوية التي يتم أيضها عن طريق نظام السيتوكروم P۴۵۰ (مثل التريفينديول والتريازولام و الثيوفيلامين أو وسائل منع الحمل عن طريق الفم) باستثناء تلك التي يتم أيضها من خلال CYP۲D۶ (أنظر أدناه).
التيربينافين لا يتعارض مع التخلص من خافضات الحرارة أو الديجوكسين.لا يوجد أي تأثير للتيربينافين على الحركية الدوائية للفلوكونازول، بالإضافة إلى أنه لا يوجد أي تفاعل ذو صلة إكلينيكية بين التيربينافين والأدوية المصاحبة المحتملة للكوتريموكسازول (تراي ميثوبريم و سلفاميثوكسازول) والزيدوفودين أو الثيوفانيين.تم ذكر حدوث بعض حالات اضطرابات الدورة الشهرية عند المرضى الذين يتناولون أقراص لاميفين بصورة متزامنة مع وسائل منع الحمل عن طريق الفم. على الرغم من حدوث هذه الإضطرابات فان ذلك يظل في الحدود العادية للمرضى الذين يتناولون وسائل منع الحمل عن طريق الفم وحدها.
التيربينافين قد يزيد من التأثير أو تركيز البلازما للمنتجات الدوائية التالية:
الكافيين: التيربينافين يخفض التخلص من الكافيين الذي يتم تناوله عن طريق الوريد بنسبة ١٨٪.
المركبات التي يتم أيض معظمها عن طريق CYP۲D۶ : لقد اظهرت الدراسات المعملية أن تيربينافين يثبط عملية الايض التي تتوسط ال CYP۲D۶ هذا الاستنتاج قد يكون له علاقة اكلينيكية بالمركبات التي يتم أيضها في الغالب عن طريق CYP۲D۶ مثل أنواع معينة من الادوية التالية: مضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقات (TCAs)، حاصرات بيتا، مثبطات إمتصاص السيروتونين الإنتقائية (SSRIs)، منظمات ضربات القلب (تشمل الفئة ١أ ، ١ب ، ١ج) ومثبطات أوكسيديز المونوامين (MAO-Is) النوع ب ، يجب متابعة حالتهم خاصة اذا كانت الادوية المصاحبة لها نافذة علاجية ضيقة (أنظر قسم تحذيرات واحتياطات خاصة للاستخدام).التيربينافين يخفض التخلص من الديسيبرامين بنسبة ٨٢٪.في الدراسات التي أجريت على حالات أصحاء والتي توصف بانها ذات نطاق واسع لأيض الديكستروميثورفان (الأدوية المضادة للسعال وركيزة تحقق CYP۲D۶)، التيربينافين يزيد من معدل أيض الديكستروميثورفان / الديكسترورفان في البول بنسبة ١٦ الى ٩٧ أضعاف المتوسط. وبالتالي فان تيربينافين قد يقوم بتحويل مأيضات CYP۲D۶ واسعة النطاق إلى حالة الأيض الضعيف.
التيربينافين قد يخفض من التأثير أو تركيز البلازما للمنتجات الدوائية التالية:التيربينافين يزيد من التخلص من السيكلوسبورين بنسبة ١٥٪.
الحمل والرضاعة: الحمل: الدراسات التي تمت على تسمم الأجنة والخصوبة في الحيوانات تشير إلى عدم وجود آثار ضارة. نظراً لأن الخبرة الاكلينيكية في النساء الحوامل محدودة جداً، فلا ينبغي إستخدام أقراص لاميفين أثناء الحمل إلا إذا كانت الفوائد المحتملة تفوق أي مخاطر محتملة.
الرضاعة: التيربينافين يتم إفرازه في لبن الثدي. ولذلك فان الأمهات الذين يتلقون العلاج عن طريق الفم بالامبفين يجب عليهن عدم ممارسة الرضاعة الطبيعية.
التأثير على القدرة على القيادة و إستخدام آلات: لم يتم اجراء أي دراسات عن تأثير العلاج بالقراص تيربينافين على القدرة على القيادة وإستخدام الآلات. ينبغي على المرضى الذين يتعرضون للدوار كتأثير غير مرغوب فيه تجنب القيادة أو استخدام الآلات.
الآثار الجانبية: بصفة عامة فان أقراص لاميفين يمكن تحملها بشكل جيد. الآثار الجانبية عادة ما تكون خفيفة إلى معتدلة وعابرة. لقد تمت ملاحظة هذه الاثار الجانبية في التجارب الإكلينيكية أو أثناء تجارب ما بعد التسويق. شائع جدا (≥ ١/١٠) ، شائع (≥ ١/١٠٠ >١/١٠)، غير شائع (≥ ١/١٠٠٠ >١/١٠٠)، نادر (≥ ١/١٠٠٠٠ >١/١٠٠٠)، نادر جداً (١/١٠٠٠٠>)، و تشمل تقارير معزولة.
* إضطرابات الدم والجهاز الليمفاوي : نادرة جدا: قلة العدلات، ندرة المحببات، قلة الصفيحات، قلة الكريات الشاملة،إعتلالات بالدم تتهدد الحياة (إضطرابات في خلايا الدم البيضاء،تفاعل جلدي شديد).
*إضطرابات جهاز المناعة : نادرة جداً: ردود الفعل التأقاتية (بما في ذلك الوذمة الوعائية) الجلدية والدنية الحمراء.
* إضطرابات الجهاز العصبي : شائع : صداع،غير شائع : إضطرابات التذوق وتشمل فقدان التذوق والذى عادة ما يتم الشفاء منه في غضون عدة أسابيع بعد التوقف عن الدواء. لقد تم الابلاغ عن حالات معزولة لفقدان التذوق لفترة طويلة. لوحظ في الحالات الشديدة القليلة جدا إنخفاض في كمية الطعام المتناولة التي أدت إلى فقدان وزن بصورة كبيرة.نادر جداً: دوخة وتنميل ونقص الحس.
* إضطرابات الجهاز الهضمي: شائع جداً: اعراض الجهاز الهضمى (الشعور بالشبع ، فقدان الشهية ، عسر الهضم ، الخثيان ، ألم البطن الخفيف و الاسهال).
* إضطرابات الكبد: نادر: خلل الكبد الوظيفي (الركود الأساسى في الطبيعة) بما في ذلك حالات نادرة جدا من الفشل الخطير في الكبد (بعضها تكون له نتيجة قاتلة أو تتطلب عمليات زرع كبد). في معظم حالات فشل الكبد كان المرضى يعانون من حالات نظامية كامنة خطيرة ولم يتم التأكد من وجود علاقة سببية مع تناول أقراص تيربينافين.تسمم الكبد: (إضطرابات الكبد و تشمل اليرقان و إلتهاب الكبد).
* إضطرابات الجلد و الانسجة التحت جلدية: شائع جدا : أنواع ردود الافعال الجلدية الغير خطيرة (طفح – شرى).نادر جدا : ردود الافعال الجلدية الخطيرة (مثل متلازمة ستيفنز جونسون ، الانحلال السمي للبشرة، البثور الطفحية الحادة العامة). الإنفجارات الصدفية أو تفاقم الصدفية. فقدان الشعر على الرغم من عدم وجود علاقة سببية ثابتة.
*إضطرابات الانسجة العضلية والضامة : شائع جدا:ردود الفعل الحركية (ألم مفصلى ، ألم عضلى).
*إضطرابات عامة :نادر جدا : التعب.
الآثار الجانبية الأخرى للدواء من تقارير تلقائية لمرحلة ما بعد التسوق: لقد تم تحديد الاثار الجانبية التالية بناء على تقارير تلقائية لمرحلة ما بعد التسوق والتي تم تنظيمها على أساس فئات الأجهزة النظامية. بسبب أن هذه الأثار الجانبية ذكرت طواعية من مرضى غير موكدة الحجم فلا يمكن الثقة في تقدير تكرارها.* إضطرابات الدم والجهاز الليمفاوي : فقر دم.
* إضطرابات جهاز المناعة : رد فعل تحسسي، داء المصل كرد فعل.
* إضطرابات الأذن والتيه: ضعف السمع ، إختلال السمع ، طنين الأذن.* إضطرابات الأوعية الدموية: إلتهاب الأوعية الدموية.
* إضطرابات الجهاز العصبي :إضطرابات الشم وتشمل إضطرابات الشم الدائمة ونقص الشم.
* إضطرابات الجلد والأنسجة التحت جلدية: ردود فعل الحساسية للضوء (مثل الجلاد الضوئي وردود فعل حساسية للضوء وطفح ضوئي متعدد الأشكال).* إضطرابات الجهاز الهضمي: إلتهاب البنكرياس.* إضطرابات الأنسجة العضلية والضامة : إنحلال الربيدات.
* إضطرابات عامة : مرض شبيه بالانفلونزا ، حمى.
* الأبحاث: زيادة كرياتين فسفوكيناز في الدم.
زيادة الجرعة: حالات قليلة من زيادة الجرعة عن الإبلاغ عنها (تصل إلى ٥ جم) أدت إلى صداع و غثيان وألم شرسوفي و دوار. العلاج الموصى به لزيادة الجرعة يتكون من التخلص من الدواء في المقام الاول عن طريق تناول الفحم المنشط وإعطاء العلاج المساند للأعراض إذا لزم الأمر. الديناميكيا الدوائية: تيربينافين عبارة عن الإلهمين يحتوي على مجموعة كبيرة من المواد النشطة المضادة لمسببات الأمراض الفطرية في الجلد والشعر والأظافر وتشمل الفطريات الجلدية تماماً مثل الفطور الشعرية (مثل الشروية الحمراء ، الذفانية و الثرلولية و الجازة و البنفسجية). البوياء (مثل البوياء الكليوية): تدفية البشرة و الخمائر من الأجناس المبيضة (مثل المبيضة البيضاء) و البوياء، التريبينافين في التركيزات المنخفضة هو مضاد للفطريات الجلدية والغن وبعض الفطريات المعينة. نشاطه المضاد للخمائر يكون مبيد للفطريات أو كابح للفطريات حسب أنواعها. تيربينافين يتداخل على وجه التحديد مع التركيب الحيوي للستيرول الفطري في خطوة ميكرة. هذا يؤدي الى نقص في الارجوستيرول وتراكم خلايا السكوالين مما ينتج عنه موت للخلايا الفطرية. تيربينافين يعمل على تثبيط إيبوكسيداز السكوالين في الغشاء الخلوي الفطري. ازيم إيبوكسيداز السكوالين غير مرتبط بنظام السيتوكروم P۴۵۰، في حالة إعطاء الدواء عن طريق الفم فإن تركيزه في الجلد والشعر والأظافر يكون عند مستويات مرتبطة بالنشاط المبيد للفطريات.
الحركية الدوائية: بعد تناول تيربينافين عن طريق الفم يتم إمتصاصه بشكل جيد (> ٧٠٪) ، التوافر البيولوجي المطلق للتيربينافين من أقراص لاميفين كنتيجة لمرور الأيض الاول يقدر بحوالي ٥٠٪. جرعة واحدة عن طريق الفم من تيربينافين ٢٥٠ مجم ينتج عنها في ذروة تركيز البلازما في المتوسط ١,٣ ميكروجرام / مل في خلال ١,٥ ساعة من التناول، في الحالة المستقرة بالمقارنة بجرعة واحدة فان ذروة تركيز التيربينافين كان أعلى في المتوسط بنسبة ٢٥٪ وارتفاع بالازما الـ AUC بمعامل قدره ٢,٣. من الزيادة في بلازما الـ AUC بفاعلية نصف العمر ~ ٣٠ ساعة يمكن حسابها. التوافر البيولوجي للتيربينافين يتأثر بشكل معتدل بالطعام (ارتفاع الـ AUC بما لا يقل عن ٢٠٪) ولكن ليس بما يكفي لإجراء تعديلات على الجرعة. التيربينافين يرتبط بشكل قوى ببروتينات البلازما (٩٩٪) وينتشر بسرعة من خلال الجلد ويتركز في الطبقة القرنية الدهنية. تيربينافين يفرز أيضا في الشحم وبالتالي يحقق نسب تركيز عالية في بصيلات الشعر و الجلد الغنى بالشحم. هناك ادلة أخرى على أن التيربينافين يتم توزيعه في الصفائح الافظار في خلال الأسابيع القليلة الاولى بعد بداية العلاج.تيربينافين يتأيض بسرعة وكثافة عن طريق ما لا يقل عن سبعة إنزيمات CYP مع إسهامات كبيرة من CYP۲C۹ – CYP۱A۲ – CYP۳A۴ – CYP۲C۸ – CYP۲D۶ – CYP۱C۹، نتائج التحول الأحيائي في المستقلبات بدون أي نشاط مضاد للفطريات والتي يتم إفرازها في الغالب في البول. لم يتم ملاحظة أي تغييرات إكلينيكية مرتبطة بالعمر ذات صلة في الحالة المستقرة في تركيزات البلازما لتيربينافين.دراسات الحركية الدوائية ذات الجرعة الواحدة في مرضى القصور الكلوي (تصفية الكرياتنين ٥٠ مل / دقيقة) أو الذين يعانون من أمراض الكبد الموجودة من قبل قد أظهرت أنه يحدث إنخفاض في إزالة أقراص لاميفين بنحو ٥٠٪.
بيانات السلامة القبل سريرية: في دراسات طويلة الأجل (تصل إلى سنة) في الفئران والكلاب لم يلاحظ أي آثار سامة في جرعات تصل إلى حوالى ١٠٠ مجم / كجم في اليوم. في الجرعات العالية عن طريق الفم يكون الكبد والكلى من الأعضاء المستهدفة.في دراسة لمدة سنتين لدراسة إحتمالية السرطنة عن طريق الفم لدى الفئران ، لم تظهر أية نتائج غير طبيعية أو غيرها من الأورام التي تنسب إلى العلاج في جرعات من ١٣٠ (ذكور) و ١٥٦ (إناث) مجم /كجم يومياً.في دراسة لمدة سنتين لدراسة إحتمالية السرطنة عن طريق الفم لدى الفئران، لوحظ زيادة في حدوث أورام الكبد في الذكور على مستوى جرعة عالية يومية من ٦٩ مجم / كجم وقد تبين أن التغيرات التي تترافق مع إنتشار بيروكسية في أنواع معينة من الحيوانات نظراً لعدم النظر اليها في دراسة السرطنة في الفئران أو في غيرها من الدراسات في الكلاب و الفئران أو الفرد.من خلال دراسات الجرعة العالية التي أجريت على الفرد ، لوحظت عدم إنتظام سهل الإنكسار في الشبكية عند جرعات أعلى (مستوى التأثير غير السام ٥٠ مجم /كجم). إرتبطت هذه المخالفات مع وجود مستقلب التيربينافين في أنسجة العين و أختفى بعد وقف الدواء. لم يودى إلى أي تغيرات نسيجية.في دراسة لمدة ٨ اسابيع عن طريق الفم على الفئران قدمت مستوى غير سام التأثير ما يقرب من ١٠٠ مجم / كجم / يوم ، مع رصد فقط زيادة طفيفة في وزن الكبد ، في حين في الكلاب البالغة جرعة ١٠٠ مجم / كجم / يوم (AUC حول القيم ١٣x (م) و ٦x (و) تلك الموجودة في الأطفال) ، وقد لوحظت علامات إضرابات على الجهاز الهضمي المركزي وتشمل في ذلك حلقة واحدة من نوبات التشنج في الحيوانات الفردية. وقد لوحظت نتائج مماثلة عند التعرض لجرعة عالية من تيربينافين عن طريق الوريد للفئران البالغة أو الفرود.كشفت البطارية القياسية في المختبر و المجراة في إختبارات السمية الجينية لا يوجد دليل على إحتمالية مطفرة أو مكسر.لم يلاحظ أي آثار سلبية على الخصوبة أو معلمات التكاثر الاخرى في دراسات أجريت على الفئران أو الارانب.
عدم التوافق : غير معروف .
العبوة : لاميفين **125** مجم أقراص: علبة كرتون تحتوى على ١٤ قرص في شريطين (الو / بى في سى) بكل شريط ٧ أقراص ونشرة مرفقة.
لاميفين **250** مجم أقراص: علبة كرتون تحتوى على ١٤ قرص في شريطين (الو / بى في سى) بكل شريط ٧ أقراص ونشرة مرفقة.
ظروف التخزين : يحفظ في درجة حرارة لا تتعدى ٣٠ درجة مئوية في مكان جاف.
يحفظ بعيداً عن متناول الأطفال.
إنتاج: المجموعة المصرية للصناعات الدوائية، مصر

EGPI