

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛАМІЗИЛ®

(LAMISIL®)

Склад:

діюча речовина: тербінафін;

1 таблетка містить тербінафіну гідрохлориду 281,25 мг, що у перерахуванні на тербінафін дорівнює 250 мг;

допоміжні речовини: магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, гіпромелоза, натрію крохмальгліколят (тип А), целюлоза мікрокристалічна.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки круглі, двоопуклі, зі скошеними краями, від білого до білого з жовтим відтінком кольору, з гладкою або злегка нерівною поверхнею, з рискою з одного боку та написом LAMISIL 250 (по колу) з іншого боку таблетки.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові препарати для застосування у дерматології. Протигрибкові препарати для системного застосування. Тербінафін.

Код АТХ D01B A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тербінафін є аліламіном, який 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*. У низьких концентраціях тербінафін виявляє фунгіцидну дію відносно дерматофітів, пліснявих і деяких диморфних грибків. Активність відносно дріжджових грибків залежно від їхнього виду може бути фунгіцидною або фунгістатичною.

Тербінафін специфічно сприяє ранньому етапу біосинтезу стеринів у клітині грибка. Дія тербінафіну здійснюється шляхом інгібування ферменту скваленоксидази у клітинній мембрані грибка. Це призводить до дефіциту ергостеролу і до внутрішньоклітинного накопичення сквалену, що спричиняє загибель клітини грибка. Цей фермент не належить до системи цитохрому P450.

При застосуванні внутрішньо препарат накопичується в шкірі у концентраціях, що забезпечують фунгіцидну дію препарату.

Фармакокінетика.

Після перорального прийому тербінафін добре всмоктується (> 70 %); абсолютна біодоступність тербінафіну, що входить до складу Ламізилу[®], таблеток, в результаті пресистемного метаболізму становить приблизно 50 %. Разова пероральна доза 250 мг тербінафіну показала середнє значення пікових концентрацій у плазмі крові 1,30 мкг/мл через 1,5 години після прийому препарату. При постійному прийомі порівняно з одноразовим прийомом максимальна концентрація тербінафіну була в середньому на 25 % вища, а плазмова AUC збільшувалася у 2,3 раза. На основі збільшення плазмової AUC може бути розрахований ефективний період напіввиведення (~30 годин). Прийом їжі виявляє помірний вплив на біодоступність тербінафіну (збільшення AUC на менше ніж 20 %), однак це не призводить до необхідності корекції дози. Одночасне вживання їжі з високим вмістом жирів уповільнює всмоктування тербінафіну та збільшує біодоступність приблизно на 20 %.

Тербінафін міцно зв'язується з білками плазми крові (99 %). Об'єм розподілу перевищує 2000 л. Він швидко дифундує через дерму та концентрується у ліпофільному роговому шарі.

Тербінафін накопичується у ліпофільному роговому шарі. Тербінафін також виділяється у шкірному салі і, таким чином, досягає високих концентрацій у волосяних фолікулах, волоссі та шкірі, збагачений шкірним салом. Також доведено, що тербінафін розподіляється у нігтьові пластини протягом перших тижнів після початку терапії. Немає достатніх даних щодо того, чи проникає тербінафін через плацентарний бар'єр. Менше ніж 0,2 % прийнятої дози екскретується у грудне молоко. Тербінафін метаболізується швидко і екстенсивно за участю принаймні семи ізоферментів CYP з істотним внеском з боку CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 і CYP2C19. Внаслідок біотрансформації тербінафіну утворюються метаболіти, які не мають протигрибкової активності і виводяться переважно з сечею. Період напіввиведення препарату становить 17 годин. Доказів щодо накопичення препарату в організмі немає.

Змін у фармакокінетиці препарату залежно від віку пацієнта не спостерігається, але швидкість виведення препарату з організму може бути знижена у пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки, що призводить до підвищення рівнів тербінафіну в крові.

Дослідження фармакокінетики разових доз препарату за участю пацієнтів з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв) або з уже існуючими захворюваннями печінки показали, що кліренс Ламізилу[®] може бути зменшений приблизно на 50 %.

Клінічні характеристики.

Показання.

Грибкові інфекції шкіри і нігтів, спричинені *Trichophyton* (наприклад *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* та *Epidermophyton floccosum*:

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

- Оніхомікоз.

Протипоказання.

Гострі або хронічні захворювання печінки.

Гіперчутливість до тербінафіну чи до будь-яких допоміжних речовин препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику тербінафіну

У метаболізмі тербінафіну беруть участь ізоферменти цитохрому P450 (CYP450). Кліренс тербінафіну у плазмі крові може бути підвищений препаратами, що індують ці ферменти, і може бути знижений препаратами, що інгібують цитохром P450. У разі необхідності супутнього лікування такими препаратами дозування Ламізилу® потрібно коригувати відповідним чином.

Інгібітори ферментів

Циметидин знижував кліренс тербінафіну на 30 % та підвищував AUC на 34 %.

Флуконазол (інгібітор CYP3A4 та CYP2C9) збільшував показники C_{max} і AUC тербінафіну на 52 % і 69 % відповідно. Таке ж збільшення показників може спостерігатися при одночасному застосуванні з тербінафіном препаратів, що пригнічують CYP2C9 і CYP3A4, таких як азольні фунгіциди, макролідні антибіотики або аміодарон.

Індуктори ферментів

Рифампіцин (індуктор CYP3A4) збільшував кліренс тербінафіну на 100 %. Показники AUC і C_{max} знижувалися на 50 % і 45 % відповідно.

Вплив тербінафіну на фармакокінетику інших лікарських засобів

Субстрати CYP2D6: дослідження *in vitro* та *in vivo* виявили, що тербінафін пригнічує CYP2D6. Такі результати більше стосуються субстанцій, які переважно метаболізуються за участю цього ферменту, особливо якщо вони мають вузький терапевтичний діапазон (див. розділ «Особливості застосування»). Це стосується, наприклад, деяких препаратів таких класів: трициклічні антидепресанти, бета-блокатори, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антиаритмічні препарати (включаючи клас 1A, 1B та 1C) або інгібітори моноаміноксидази типу B.

Тербінафін зменшував кліренс дезипраміну на 82 %, а AUC збільшував у 5 разів.

У швидких метаболізаторів CYP2D6 тербінафін збільшував коефіцієнт метаболічної взаємодії декстрометорфану/декстрорфану в сечі у середньому в 16–97 разів. Це свідчить про те, що тербінафін уповільнює метаболізм субстратів CYP2D6 у швидких метаболізаторів CYP2D6 («екстенсивних метаболізаторів»), тобто метаболізм у цих пацієнтів максимально відповідає метаболізму у повільних метаболізаторів (а саме «слабких метаболізаторів»).

Субстрати інших ферментів CYP450. Результати досліджень, проведених *in vitro* та за участю здорових добровольців, показують, що тербінафін має незначний потенціал для пригнічення або посилення кліренсу більшості препаратів, які метаболізуються за участю інших ізоформ системи цитохрому P450 (наприклад терфенадину, триазоламу або пероральних контрацептивів).

Інші метаболічні шляхи: тербінафін збільшував кліренс циклоспорину на 15 % (зменшення AUC на 13 %).

Можливість взаємодії між тербінафіном та антикоагулянтами, що зазвичай призначають, не вивчалася. Під час дослідження з варфарином жодних взаємодій не спостерігалось.

Під час клінічних досліджень відповідного впливу на фармакокінетику ко-тримоксазолу (триметоприму та сульфаметоксазолу), дигоксину, флуконазолу, феназону, теofilіну або зидовудину не виявлено.

Особливості застосування.

Ламізил® для перорального застосування слід застосовувати лише тоді, коли місцеве застосування препарату неможливе.

Функція печінки

Ламізил® в таблетках протипоказаний для застосування пацієнтам з хронічним або гострим захворюванням печінки. Перед призначенням Ламізилу® 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 %.

Гепатотоксичність може спостерігатися у пацієнтів з попереднім захворюванням печінки та без нього, тому рекомендується періодичний моніторинг функції печінки (через 4–6 тижнів лікування). Застосування препарату Ламізил® в таблетках слід негайно припинити у разі підвищення активності показників функціональних печінкових тестів. У пацієнтів, які приймали Ламізил® в таблетках, дуже рідко були зареєстровані випадки серйозної печінкової недостатності (деякі з них мали летальний наслідок або потребували пересадки печінки). У більшості випадків печінкової недостатності пацієнти мали серйозні основні системні захворювання (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Пацієнтів, які приймають Ламізил®, слід попередити про те, що потрібно негайно повідомити лікаря про будь-які ознаки або симптоми, що вказують на порушення функції печінки, такі як постійна нудота, втрата апетиту, жовтяниця, блювання, підвищена втомлюваність, болі у верхній правій частині живота, темний колір сечі чи знебарвлені випорожнення. Пацієнти з

цими симптомами повинні припинити застосування тербінафіну перорально, а функцію печінки пацієнта потрібно негайно оцінити.

Реакції гіперчутливості/серйозні шкірні реакції

Дуже рідко повідомлялося про появу серйозних реакцій з боку шкіри (наприклад синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, висипання з еозинофілією та системними симптомами [DRESS-синдром]) у пацієнтів, які отримували Ламізил® у таблетках. Як і шкірні реакції та еозинофілія, DRESS-синдром може охоплювати один або більше органів, спричиняючи гепатит, інтерстиціальний нефрит, інтерстиціальний пневмоніт, міокардит, перикардит. У разі виникнення прогресуючих висипань на шкірі або інших можливих симптомів гіперчутливості лікування Ламізілом® в таблетках потрібно припинити.

Червоний вовчак/псоріаз

Ламізил® слід застосовувати з обережністю пацієнтам із псоріазом чи шкірним або системним червоним вовчаком, оскільки у постмаркетинговий період надходили повідомлення про випадки загострення цих захворювань.

Гематологічні ефекти

Дуже рідко повідомлялося про патологічні зміни з боку крові (нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія) у пацієнтів, які отримували Ламізил® в таблетках. Необхідно оцінити причину виникнення будь-якої патологічної зміни з боку крові у пацієнтів і розглянути питання щодо можливої зміни режиму лікування, у тому числі переривання лікування препаратом Ламізил® у таблетках.

Ниркова функція

Застосування Ламізілу® 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.

Взаємодії

Дослідження *in vitro* та *in vivo* виявили, що тербінафін є інгібітором печінкового ферменту CYP2D6. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів, якщо вони одночасно застосовують препарати, які метаболізуються переважно за участю ферменту CYP2D6 (наприклад трициклічні антидепресанти, бета-блокатори, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антиаритмічні препарати (включаючи клас 1A, 1B та 1C) або інгібітори моноаміноксидази типу B), особливо якщо ці препарати мають вузький терапевтичний діапазон (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження репродуктивної токсичності на тваринах показали, що ризик для плода відсутній, однак контрольовані клінічні дослідження за участю вагітних жінок не проводилися. Клінічний досвід застосування Ламізілу® вагітним жінкам дуже обмежений, тому Ламізил® не слід застосовувати під час вагітності, окрім випадків явної необхідності.

Незначна кількість тербінафіну проникає у грудне молоко, і тому жінки, які годують груддю, не

повинні отримувати лікування Ламізілом®.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Відповідні дослідження не проводилися. Пацієнтам, у яких з'являється запаморочення та порушення зору як небажаний ефект на застосування препарату (див. розділ «Побічні реакції»), слід уникати керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.

-

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для перорального застосування. Таблетки потрібно ковтати, запиваючи водою, бажано в один і той же час доби. Таблетки можна приймати незалежно від прийому їжі.

Дорослим призначають по 1 таблетці 250 мг 1 раз на добу.

Тривалість лікування залежить від характеру і тяжкості перебігу захворювання. Слід стежити за тим, щоб лікування було проведене протягом належного періоду часу. Неналежна тривалість лікування та/або нерегулярне застосування препарату може призвести до рецидиву інфекції. Слід дотримуватися правил особистої гігієни для попередження реінфікування (з нижньої білизни, шкарпеток, взуття тощо).

Рекомендована тривалість лікування:

- дерматофітія стоп (міжпальцева, підошова/типу «мокасини») - 2–6 тижнів;
- трихофітія гладкої шкіри - 4 тижні;
- трихофітія промежини - від 2 до 4 тижнів;
- шкірний кандидоз - від 2 до 4 тижнів;
- трихофітія волосистої частини голови - 4 тижні;
- оніхомікоз, спричинений дерматофітами - 6–12 тижнів. Більш тривале лікування може бути потрібне пацієнтам із повільним ростом нігтів.

Інфекції нігтів: у більшості випадків достатньо 6 тижнів лікування.

Інфекції великого пальця ноги: у більшості випадків достатньо 12 тижнів лікування.

У разі грибкових інфекцій нігтів клінічний ефект настає зазвичай через кілька місяців після мікологічного лікування. Це пов'язано з відростанням здорового нігтя.

Особливі популяції

Пацієнти з порушенням функції печінки

Ламізил® у таблетках протипоказаний пацієнтам із хронічним або гострим захворюванням печінки.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Застосування Ламізилу® в таблетках пацієнтам з порушенням функції нирок не було належним чином вивчено і тому не рекомендується цій групі хворих.

Пацієнти літнього віку

Доказів того, що пацієнти літнього віку вимагають застосування доз препарату, які відрізняються від таких для пацієнтів молодшого віку, немає. У цій віковій групі при застосуванні препарату слід взяти до уваги можливість порушення функції печінки або нирок.

Процедура у разі пропуску прийому дози

Якщо пацієнт забув прийняти чергову дозу, наступну дозу слід прийняти якомога швидше, як тільки він про це згадає. Однак, враховуючи фармакокінетичні властивості тербінафіну, пропущену дозу не слід приймати, якщо інтервал між прийомом пропущеної дози і прийомом наступної дози становить менше 4 годин.

Діти.

Дані щодо застосування препарату дітям обмежені, тому його застосування не рекомендується цій віковій категорії пацієнтів.

Передозування.

Відомо про декілька випадків передозування (прийом внутрішньо до 5 г препарату Ламізил®). При цьому відзначалися головний біль, нудота, біль в епігастрії і запаморочення. Лікування, яке рекомендується у разі передозування, включає виведення препарату, в першу чергу, за допомогою активованого вугілля та за необхідності застосування симптоматичної підтримувальної терапії.

Побічні реакції.

Для оцінки частоти виникнення різних побічних реакцій використано таку класифікацію:

дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100, \leq 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000, \leq 1/100$); рідко ($\geq 1/10000, \leq 1/1000$); дуже рідко ($\leq 1/10000$), частота невідома (не можна встановити на основі наявних даних).

<i>Розлади з боку крові та лімфатичної системи</i>	
Нечасто	Анемія.
Дуже рідко	Нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія.
<i>Розлади з боку імунної системи</i>	
Дуже рідко	Анафілактоїдні реакції (у тому числі набряк Квінке), прогресування та загострення шкірного і системного червоного вовчачка.
Частота невідома	Анафілактична реакція, реакції, подібні до симптомів сироваткової хвороби (в т.ч. висипання, свербіж, кропив'янка, набряк, артралгія, гарячка та набряк лімфовузлів).

<i>Розлади метаболізму та живлення</i>	
Дуже часто	Втрата апетиту.
Нечасто	Втрата маси тіла (внаслідок дисгевзії). Повідомлялося про тяжкі окремі випадки зменшення вживання їжі, що призводило до значної втрати маси тіла.
<i>Психічні розлади</i>	
Часто	Депресія.
Нечасто	Неспокій.
<i>Розлади з боку нервової системи</i>	
Дуже часто	Головний біль.
Часто	Запаморочення, дисгевзія аж до втрати смаку. Порушення відчуття смаку, у тому числі втрата смаку, зазвичай відновлюється після припинення прийому препарату.
Нечасто	Парестезія, гіпестезія.
Дуже рідко	Стійка дисгевзія.
Частота невідома	Гіпосмія, аносія, включаючи постійну аносію.
<i>Розлади з боку органів зору</i>	
Часто	Порушення зору.
Частота невідома	Нечіткий зір, зниження гостроти зору.
<i>Розлади з боку органів слуху та рівноваги</i>	
Нечасто	Шум у вухах.
Частота невідома	Тугоухість.
<i>Розлади з боку судин</i>	
Частота невідома	Васкуліт.
<i>Розлади з боку шлунково-кишкового тракту</i>	
Дуже часто	Відчуття переповнення шлунка, диспепсія, нудота, помірний біль у ділянці живота, діарея.
Частота невідома	Панкреатит.
<i>Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів</i>	
Рідко	Печінкова недостатність, підвищення рівня ферментів печінки, жовтяниця, холестази і гепатит (включаючи випадки печінкової недостатності з летальним наслідком або випадки, що потребували пересадки печінки, див. розділ «Особливості застосування»).
<i>Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	
Дуже часто	Висипання, кропив'янка.
Нечасто	Фоточутливість.
Дуже рідко	Алопеція, псоріазоподібні висипання або загострення псоріазу, токсикодермія, ексфолюативний та бульозний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса - Джонсона, синдром Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз), гострий генералізований екзантематозний пустульоз.
Частота невідома	Медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами.
<i>Розлади з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини</i>	
Дуже часто	Артралгія, міалгія.
Частота невідома	Рабдоміоліз, підвищення рівня креатинфосфокінази.
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>	
Часто	Виснаженість.
Нечасто	Гарячка.
Частота невідома	Грипоподібні захворювання.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Несумісність.

Невідома.

Упаковка. По 14 таблеток у блістері, по 1 блістеру в коробці з картону пакувального.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Новартіс Фарма Продакшн ГмбХ / Novartis Pharma Produktions GmbH (*виробництво, контроль якості, пакування, випуск серії*).
2. Лек Фармасьютикалс д.д., виробнича дільниця Лендава / Lek Pharmaceuticals d.d., PE Proizvodnja Lendava (*контроль якості, первинне пакування, вторинне пакування, випуск серії*).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. Офлінгер Штрассе 44, 79664 Вер, Німеччина / Oeflinger Strasse 44, 79664 Wehr, Germany.
2. Трімліні 2Д, Лендава, 9220, Словенія / Trimlini 2D, Lendava, 9220, Slovenia.