

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛАМІФЕН® (LAMIPHEN)

Склад:

діюча речовина: тербінафін;

1 таблетка містить тербінафіну гідрохлориду у дозі, еквівалентній 250 мг тербінафіну;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, коповідон, поліетиленгліколь (макрогол) 6000, крохмаль картопляний, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза 50 cP), натрію крохмальгліколят (тип А), натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки плоскоциліндричної форми з рискою і фаскою, білого або майже білого кольору.

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. У низьких концентраціях тербінафін чинить фунгіцидну дію відносно дерматофітів, пліснявих і деяких диморфних грибів. Активність відносно дріжджових грибів залежно від їхнього виду може бути фунгіцидною або фунгістатичною.

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

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

Фармакокінетика.

Після перорального прийому тербінафін добре всмоктується (> 70 %); абсолютна біодоступність тербінафіну, що входить до складу Ламіфену® в таблетках, у результаті

пресистемного метаболізму становить близько 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. Концентрація в плазмі знижується трьохступеневим шляхом з кінцевим періодом напіввиведення – 16,5 днів. Через 28 днів, коли близько 70 % рівноважного стану були досягнуті, у порівнянні з одноразовою дозою, максимальна концентрація тербінафіну була в середньому на 25 % вище, а плазмова AUC збільшувалась у 2,3 раза. Зі збільшенням плазмової AUC ефективний період напіввиведення складає (~30 годин). Прийом їжі проявляє помірний вплив на біодоступність тербінафіну (збільшення AUC на менше ніж 20 %), але не настільки, щоб потребувати корекції дози.

Тербінафін міцно зв'язується з білками плазми крові. Він швидко дифундує через дерму та концентрується у ліпофільному роговому шарі.

Тербінафін також виділяється у шкірному салі і, таким чином, досягає високих концентрацій у волосяних фолікулах, волосся та шкірі, збагачений шкірним салом. Також доведено, що тербінафін розподіляється у нігтьові пластинки протягом перших тижнів після початку терапії. Тербінафін метаболізується швидко та екстенсивно з участю принаймні семи ізоферментів CYP, серед яких активно залучені: CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 і CYP2C19. Внаслідок біотрансформації тербінафіну утворюються метаболіти, які не мають протигрибкової активності і виводяться переважно з сечею.

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 тербінафіну з участю пацієнтів з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв) або з уже існуючими захворюваннями печінки показали, що кліренс Ламіфену® 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.

Гіперчутливість до тербінафіну або до будь-яких допоміжних речовин препарату. Хронічні або активні захворювання печінки.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на тербінафін.

Кліренс тербінафіну у плазмі крові може бути підвищений препаратами, що індукують метаболізм, і може бути знижений препаратами, що інгібують цитохром P450. У разі

необхідності супутнього лікування такими препаратами дозування Ламіфену® потрібно коригувати відповідним чином.

Лікарські засоби, що можуть збільшити вплив або плазмові концентрації тербінафіну.

Циметидин знижував кліренс тербінафіну на 30 %.

Флуконазол збільшував показники C_{max} і AUC тербінафіну на 52 % і 69 % відповідно внаслідок гальмування ферментів CYP2C9 і CYP3A4. Таке ж збільшення показників може спостерігатися при одночасному застосуванні з тербінафіном препаратів, що пригнічують CYP2C9 і CYP3A4, таких як кетоконазол та аміодарон.

Лікарські засоби, що можуть зменшити вплив або плазмові концентрації тербінафіну.

Рифампіцин збільшував кліренс тербінафіну на 100 %.

Вплив тербінафіну на інші лікарські засоби.

Результати досліджень, проведених *in vitro* з участю здорових добровольців, показують, що тербінафін має незначний потенціал для пригнічення або посилення кліренсу препаратів, які метаболізуються з участю системи цитохрому P450 (наприклад терфенадину, тріазоламу, толбутаміну або пероральних контрацептивів), за винятком препаратів, що метаболізуються з участю CYP2D6.

Тербінафін не впливає на кліренс антипірину або дигоксину.

Жодного впливу тербінафіну на фармакокінетику флуконазолу не спостерігалось. До того ж не спостерігалось жодної клінічно значущої взаємодії між тербінафіном та супутньо застосовуваними лікарськими засобами з можливим потенціалом взаємодії, такими як котримоксазол (триметоприм і сульфаметоксазол), зидовудин або теофілін.

Були зареєстровані випадки порушення менструального циклу (міжменструальна кровотеча і нерегулярний менструальний цикл) у пацієток, які приймали тербінафін одночасно з пероральними контрацептивами, хоча частота цих порушень залишається у межах частоти побічних реакцій у пацієнтів, які приймають тільки пероральні контрацептиви.

Лікарські засоби, вплив або плазмові концентрації яких може підвищити тербінафін.

Тербінафін зменшував кліренс кофеїну, який вводився внутрішньовенно, на 21 %.

У ході досліджень *in vitro* та *in vivo* було виявлено, що тербінафін пригнічує CYP2D6 - опосередкований метаболізм. Ці дані можуть бути клінічно важливими для пацієнтів, які отримують лікарські засоби, що метаболізуються з участю CYP2D6, такі як 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, у разі, коли препарат, що застосовується, має малий діапазон терапевтичної концентрації.

Тербінафін зменшував кліренс дезипраміну на 82 %.

У ході досліджень з участю здорових добровольців, у яких процеси метаболізму декстрометорфану (протикашльового препарату і маркерного субстрату CYP2D6) проходили швидко, тербінафін збільшував коефіцієнт метаболічної взаємодії декстрометорфану/де-

кстрорфану в сечі у середньому в 16-97 разів. Таким чином, застосування тербінафіну може призводити до зміни статусу швидких метаболізаторів CYP2D6 на статус повільних метаболізаторів.

Лікарські засоби, вплив або плазмові концентрації яких може зменшити тербінафін.

Тербінафін збільшував кліренс циклоспорину на 15 %.

У пацієнтів, які отримували тербінафін одночасно з варфарином, рідко були зареєстровані зміни показників Міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) та/або протромбінового часу.

Особливості застосування.

Функція печінки.

Ламіфен® у таблетках не рекомендується застосовувати пацієнтам з хронічним або активним захворюванням печінки. Перед призначенням Ламіфену® в таблетках необхідно оцінити всі вже існуючі захворювання печінки.

Гепатотоксичність може виникати у пацієнтів з попереднім захворюванням печінки та без нього, тому рекомендується періодичний моніторинг функції печінки (через 4-6 тижнів лікування). Застосування препарату Ламіфен® у таблетках слід негайно припинити у разі підвищення активності показників функціональних печінкових тестів. У пацієнтів, які приймали тербінафін у 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, а причинно-наслідковий зв'язок з прийомом тербінафіну в таблетках був сумнівним.

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, неясна постійна нудота, зниження апетиту, анорексія, жовтяниця, блювання, підвищена втомлюваність, правосторонні болі у верхній частині живота або темний колір сечі чи знебарвлені випорожнення. Пацієнтам з такими симптомами слід припинити застосування тербінафіну перорально, а функцію печінки пацієнта потрібно негайно оцінити.

Дерматологічні ефекти.

Дуже рідко повідомлялося про появу серйозних реакцій з боку шкіри (таких як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, висипання з еозинофілією та системними симптомами) у пацієнтів, які отримували Ламіфен® у таблетках. У разі виникнення прогресуючих висипань на шкірі лікування Ламіфеном® у таблетках потрібно припинити.

Ламіфен® слід застосовувати з обережністю пацієнтам із псоріазом, оскільки надходили повідомлення про дуже рідкісні випадки загострення псоріазу.

Гематологічні ефекти.

Дуже рідко повідомлялося про патологічні зміни з боку крові (нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія) у пацієнтів, які отримували тербінафін у 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 припинення лікування

препаратом Ламіфен® у таблетках.

Дослідження фармакокінетики разової дози препарату у пацієнтів із захворюваннями печінки показали, що кліренс тербінафіну може бути скорочений приблизно на 50 %.

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.

Інше.

Ламіфен® слід застосовувати з обережністю пацієнтам із червоним вовчаком, оскільки надходили повідомлення про дуже рідкісні випадки загострення червоного вовчака при застосуванні тербінафіну.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Проведені на тваринах дослідження щодо токсичного впливу препарату на плід та фертильність не виявили небажаних явищ.

Клінічний досвід застосування Ламіфену® 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.

Тербінафін проникає у грудне молоко, і тому жінки, які годують груддю, не повинні отримувати лікування Ламіфеном®.

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

Даних про вплив Ламіфену® на здатність керувати автотранспортом і працювати з іншими механізмами немає. Пацієнтам, у яких з'являється запаморочення як небажаний ефект на застосування препарату, слід уникати керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для перорального застосування.

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

Тривалість лікування залежить від характеру і тяжкості перебігу захворювання.

Інфекції шкіри.

Рекомендована тривалість лікування:

- дерматофітія стоп (міжпальцева, підошова/типу «мокасини») – 2-6 тижнів;
- трихофітія гладкої шкіри – 4 тижні;

· трихофітія промежини – від 2 до 4 тижнів.

Повне зникнення симптомів інфекції може настати лише через декілька тижнів після виявлення відсутності збудників за допомогою лабораторного контролю.

Онїхомікоз.

Тривалість лікування для більшості пацієнтів – від 6 тижнів до 3 місяців. Періоди лікування тривалістю менше 3 місяців можливі у пацієнтів з ураженням нігтів на пальцях рук, нігтів на пальцях ніг, крім великого пальця, або у пацієнтів молодшого віку. При лікуванні уражень нігтів на пальцях ніг зазвичай достатньо 3 місяців, хоча для деяких пацієнтів може бути потрібним лікування тривалістю 6 місяців або довше. Пацієнтів, яким необхідне більш тривале лікування, визначають за зниженою швидкістю росту нігтів протягом перших тижнів лікування.

Повне зникнення симптомів інфекції може настати лише через декілька тижнів після виявлення відсутності збудників за допомогою лабораторного контролю.

Особливі популяції.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Ламіфен® у таблетках не рекомендується застосовувати пацієнтам із хронічним або активним захворюванням печінки.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Застосування Ламіфену® 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 для пацієнтів літнього віку (у віці від 65 років і більше) потрібно змінювати дозу препарату або що у них відзначаються побічні реакції, які відрізняються від таких у пацієнтів молодшого віку, немає. У цій віковій групі при застосуванні препарату слід взяти до уваги можливість порушення функції печінки або нирок.

Таблетки слід приймати внутрішньо, запиваючи водою. Бажано приймати в той самий час доби і можна приймати натще або після прийому їжі.

Діти.

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

Передозування.

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

Побічні реакції.

Побічні реакції зазвичай слабо і помірно виражені та мають скороминущий характер. Нижчезазначені небажані реакції спостерігались у ході клінічних досліджень лікарського засобу з діючою речовиною тербінафін або в процесі постмаркетингового дослідження.

Для оцінки частоти виникнення різних побічних реакцій використано таку класифікацію: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $\square 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $\square 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $\square 1/1000$); дуже рідко ($\square 1/10000$), частота невідома (не можна встановити на основі наявних даних).

З боку крові та лімфатичної системи.

Дуже рідко: нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

Частота невідома: анемія, панцитопенія.

З боку імунної системи.

Дуже рідко: анафілактоїдні реакції (у тому числі набряк Квінке), шкірний і системний червоний вовчак.

Частота невідома: анафілактична реакція, реакції, подібні до симптомів сироваткової хвороби.

З боку метаболізму та харчування.

Дуже часто: зниження апетиту.

Психічні розлади.

Частота невідома: тривожність та депресивні симптоми, вторинні до розладів смаку.

З боку нервової системи.

Часто: головний біль.

Нечасто: порушення відчуття смаку, у тому числі втрата смаку, що зазвичай відновлюється через декілька тижнів після припинення прийому препарату. Дуже рідко повідомлялося про тривале порушення смаку, що іноді призводить до зниження споживання їжі та значної втрати маси тіла.

Рідко: парестезія, гіпестезія, запаморочення.

Частота невідома: аносмія, включаючи постійну аносмію, гіпосмію.

З боку органів слуху та рівноваги.

Дуже рідко: вертиго.

Частота невідома: туговухість, порушення слуху, шум у вухах.

З боку судин.

Частота невідома: васкуліт.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: шлунково-кишкові симптоми (відчуття переповнення шлунка, диспепсія, нудота,

біль у ділянці живота, діарея).

Частота невідома: панкреатит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Рідко: випадки серйозних порушень функції печінки, у тому числі печінкова недостатність, підвищення рівня ферментів печінки, жовтяниця, холестаз і гепатит. **Якщо розвивається порушення функції печінки, лікування Ламіфеном® необхідно припинити.** Дуже рідко надходили повідомлення про серйозну печінкову недостатність (деякі випадки з летальним наслідком або випадки, що потребували пересадки печінки). У більшості випадків печінкової недостатності пацієнти мали серйозні основні системні захворювання, а причинно-наслідковий зв'язок з прийомом тербінафіну був сумнівним.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Дуже часто: нетяжкі форми реакції шкіри (висипання, кропив'янка).

Дуже рідко: серйозні шкірні реакції (наприклад мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз). Фоточутливість (наприклад фотодерматоз, реакція фотосенсибілізації та поліморфний фотодерматоз). Алопеція. **Лікування препаратом Ламіфен® необхідно припинити, якщо на шкірі спостерігаються висипання прогресуючого характеру.**

Частота невідома: псоріазоподібні висипи або загострення псоріазу. Серйозні шкірні реакції (наприклад гострий генералізований екзантематозний пустульоз).

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини.

Дуже часто: реакції з боку скелетно-м'язової системи (артралгія, міалгія).

Частота невідома: рабдоміоліз.

Загальні розлади.

Рідко: нездужання.

Частота невідома: підвищена втомлюваність, грипоподібні захворювання, пірексія.

Результати лабораторних досліджень.

Частота невідома: підвищення креатинфосфокінази крові.

Інші небажані реакції на лікарський засіб з діючою речовиною тербінафін, що були зареєстровані під час постмаркетингового дослідження на підставі спонтанних повідомлень.

Нижчезазначені небажані реакції на тербінафін були визначені додатково на підставі постмаркетингових спонтанних повідомлень та систематизуються за класами систем органів.

Оскільки повідомлення про ці реакції надходили на добровільній основі від пацієнтів, кількість яких невідома, не завжди можна достовірно оцінити їх частоту.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції (у т.ч.

анафілаксію).

З боку органів зору: затуманення зору, зниження гостроти зору.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання з еозинофілією та системними симптомами, ексфоліативний та бульозний дерматит.

Дослідження: зміни протромбінового часу (подовження, скорочення) у пацієнтів, які одночасно приймали варфарин.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері; по 1 або 2, або 4 блістери у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник. ПРАТ «ФІТОФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 84500, Донецька обл., м. Бахмут, вул. Сибірцева, 2.

Заявник. ПРАТ «ФІТОФАРМ».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 02092, місто Київ, вул. Алматинська, будинок 12.