

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
ЛАМИЗИЛ®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N012154/01

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Ламизил®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ (МНН): тербинафин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки

СОСТАВ

1 таблетка содержит: *действующее вещество* – тербинафина гидрохлорид (соответствует тербинафину) 281,25 (250) мг, а также *вспомогательные вещества*: магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, гипромеллоза, карбоксиметилкрахмал натрия, целлюлоза микрокристаллическая.

ОПИСАНИЕ: круглые двояковыпуклые таблетки, с фаской, с гладкой или слегка шероховатой поверхностью от белого до белого с желтоватым оттенком цвета; с риской на одной стороне таблетки и маркировкой «LAMISIL 250» (по кругу) на другой стороне.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противогрибковый препарат.

Код ATX: D 01BA02

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Тербинафин представляет собой аллиламин, который обладает широким спектром действия в отношении грибов, вызывающих заболевания кожи, волос и ногтей, в том числе дерматофитов, таких как *Trichophyton* (например, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (например, *M. canis*), *Epidermophyton floccosum*, а также дрожжевых грибов рода *Candida* (например, *C. albicans*) и *Malassezia* (ранее *Pityrosporum*). В низких концентрациях тербинафин оказывает фунгицидное действие в отношении дерматофитов, плесневых и некоторых диморфных грибов. Активность в отношении дрожжевых грибов, в зависимости от их вида, может быть фунгицидной или фунгистатической.

Тербинафин специфически подавляет ранний этап биосинтеза стеринов в клетке гриба. Это ведет к дефициту эргостерина и к внутриклеточному накоплению сквалена, что вызывает гибель клетки гриба. Действие тербинафина осуществляется путем ингибиции фермента скваленэпоксидазы в клеточной мембране гриба. Этот фермент не относится к системе цитохрома P450.

При применении препарата Ламизил® внутрь в коже, волосах и ногтях создаются концентрации тербинафина, обеспечивающие фунгицидное действие.

Резистентность к лекарственному препарату

Потенциальная резистентность к тербинафину при дерматофитах может быть связана с мутациями erg1, гена-мишени для скваленэпоксидазы/монооксигеназы (SQLE). Сообщалось о нескольких изолятах гриба *Trichophyton* (например, *T. entagrophytes*, *T. indotinae*, *T. rubrum*, *T. Interdigitale*) со сниженной чувствительностью к тербинафину, что указывает на возможность развития лекарственной резистентности (см. раздел «Особые указания»).

Клиническая значимость этого наблюдения до конца не изучена.

Фармакокинетика

После приема внутрь тербинафин хорошо абсорбируется (> 70%); абсолютная биодоступность тербинафина вследствие эффекта “первого прохождения” составляет примерно 50%. После однократного приема тербинафина внутрь в дозе 250 мг его максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается через 1,5 часа и составляет 1,3 мкг/мл. При постоянном приеме тербинафина его C_{max} в среднем увеличивалась на 25% по сравнению с однократным приемом; площадь под кривой "концентрация-время" (AUC) увеличивалась в 2,3 раза. Исходя из увеличения AUC, можно рассчитать эффективный период полувыведения (30 часов).

Прием пищи в умеренной степени влияет на биодоступность препарата (AUC увеличивается менее чем на 20%), коррекции дозы препарата Ламизил® при одновременном приеме с пищей не требуется.

Тербинафин в значительной степени связывается с белками плазмы крови (99%). Он быстро проникает через дермальный слой кожи и накапливается в липофильном роговом слое эпидермиса. Тербинафин также проникает в секрет сальных желез, что обеспечивает высокую концентрацию вещества в волосяных фолликулах, волосах и в коже, богатой сальными железами. Показано также, что тербинафин проникает в ногтевые пластины в первые несколько недель после начала терапии.

Тербинафин метаболизируется быстро и в существенной степени при участии как минимум семи изоферментов цитохрома P450, при этом основную роль играют изоферменты CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 и CYP2C19. В результате биотрансформации тербинафина образуются метаболиты, не обладающие противогрибковой активностью и выводящиеся преимущественно почками. Многократное применение тербинафина, приводящее к повышению его концентрации в сыворотке крови, сопровождается трехфазным выведением с конечным периодом полувыведения около 16,5 суток.

Не выявлено изменений равновесной концентрации тербинафина в плазме в зависимости от возраста.

В фармакокинетических исследованиях разовой дозы препарата Ламизил® у пациентов с сопутствующими нарушениями функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин) и с заболеваниями печени была показана возможность снижения клиренса тербинафина на 50%.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Микозы, вызванные чувствительными к тербинафину микроорганизмами:

- Онихомикоз, вызванный грибами дерматофитами.
- Микозы волосистой части головы.
- Грибковые инфекции кожи - лечение дерматомикозов туловища, голеней, стоп, а также дрожжевых инфекций кожи, вызываемых грибами рода *Candida* (например, *Candida albicans*) - в тех случаях, когда локализация, выраженность или распространенность инфекции обусловливают целесообразность пероральной терапии.

Примечание: в отличие от препарата Ламизил® для местного применения, препарат Ламизил® для приема внутрь не эффективен при разноцветном лишае.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к тербинафину или к любому другому компоненту препарата.

Дети младше 3х лет, с массой тела до 20 кг для данной дозировки.

Хроническое или активное заболевание печени.

Не рекомендуется применять препарат Ламизил® у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин или концентрация креатинина в сыворотке крови более 300 мкмоль/л), поскольку применение препарата у данной категории больных недостаточно изучено.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Если у Вас имеется одно из перечисленных заболеваний, перед применением препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.

Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с угнетением костномозгового кроветворения, кожной красной волчанкой или системной красной волчанкой.

Препарат необходимо с осторожностью применять у пациентов с такими сопутствующими заболеваниями как псориаз или красная волчанка из-за возможного обострения данных заболеваний.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Адекватных или хорошо контролируемых клинических исследований с участием беременных женщин, принимающих тербинафин, не проводилось. В наблюдательных

реестровых когортных исследованиях не отмечалось повышения риска врождённых пороков развития или спонтанных абортов у беременных, принимавших тербинафин перорально по сравнению с теми, кто не принимал. Национальное наблюдательное реестровое когортное исследование проводилось в Дании с января 1997 по декабрь 2016 года и включало 1 650 649 случаев беременности. В данном исследовании беременности были сопоставлены по шкале предрасположенности, согласно которой, в соотношении 1:10, их сравнивали на фоне терапии тербинафином перорально и без применения тербинафина, с целью оценки риска серьёзных пороков развития (522 против 5220) и спонтанных абортов (891 против 8910). Отношение шансов для риска врождённых пороков развития составило 1,01 (95% ДИ 0,63 -1,62) при пероральном приёме тербинафина по сравнению с отсутствием приёма препарата. Отношение рисков для спонтанных абортов составило 1,06 (95% ДИ 0,86 -1,32) при аналогичном сравнении. Не выявлено повышение риска врожденных пороков развития или спонтанных абортов среди беременных, принимавших перорально тербинафин.

В случае необходимости тербинафин может быть назначен во время беременности.

В репродуктивных исследованиях на крысах и кроликах при пероральных дозировках в 12 и 23 раза превышающих максимально рекомендованную дозу для человека (с учётом площади поверхности тела) соответственно, тербинафин не демонстрировал репродуктивную токсичность у животных.

Тербинафин проникает в грудное молоко. Нет данных о влиянии тербинафина на ребёнка, находящегося на грудном вскармливании, или на выработку молока. Максимальное соотношение тербинафина в молоке по сравнению с плазмой крови составляет 7:1, и ожидается, что ребёнок, находящийся на грудном вскармливании, максимально получит 16% от суточной дозы кормящей матери. Самая высокая концентрация тербинафина в грудном молоке наблюдалась в течение первых 6 часов после приёма препарата и затем уменьшалась приблизительно на 70% в следующие 6 -12 часов.

Преимущества грудного вскармливания для здоровья и развития ребёнка должны сопоставляться с клинической ситуацией у матери и любыми потенциальными нежелательными реакциями тербинафина для ребёнка.

Влияние на фертильность

Данных о влиянии препарата Ламизил® на фертильность у людей нет. Исследования у крыс не выявили нежелательного влияния на фертильность и репродуктивную способность.

Отсутствуют специальные рекомендации для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом.

Способ применения и дозы

Длительность лечения зависит от показания и тяжести течения заболевания.

Препарат применяется внутрь, вне зависимости от приема пищи, запивается водой.

Желательно применять препарат в одно и то же время.

Таблетка может быть разделена по риске на две равные части.

Взрослые

250 мг 1 раз в сутки.

Инфекции кожных покровов

Рекомендуемая продолжительность лечения:

Дерматомикоз стоп (межпальцевый, подошвенный или по типу носков): 2-6 недель.

Дерматомикоз туловища, голеней: 2-4 недели.

Кандидоз кожи: 2-4 недели.

Полное исчезновение проявлений инфекции и жалоб, связанных с ней, может наступить не ранее, чем через несколько недель после микологического излечения.

Инфекции волос и волосистой части головы

Рекомендуемая продолжительность лечения:

Микоз волосистой части головы: 4 недели.

Микозы волосистой части головы наблюдаются преимущественно у детей.

Онихомикоз

Продолжительность лечения составляет у большинства пациентов от 6 до 12 недель. При *онихомикозе кистей* в большинстве случаев достаточно 6-ти недель лечения. При *онихомикозе стоп* в большинстве случаев достаточно 12-ти недель лечения. Некоторым больным, которые имеют сниженную скорость роста ногтей, может потребоваться более длительное лечение. Оптимальный клинический эффект наблюдается спустя несколько месяцев после микологического излечения и прекращения терапии. Это определяется тем периодом времени, который необходим для отрастания здорового ногтя.

Применение у лиц пожилого возраста

Нет оснований предполагать, что для лиц пожилого возраста требуется изменять режим дозирования препарата или что у них отмечаются побочные действия, отличающиеся от таковых у пациентов более молодого возраста. В случае применения в этой возрастной группе препарата в таблетках следует учитывать возможность сопутствующего нарушения функции печени или почек.

Применение у детей

У детей старше 3х лет препарат назначают 1 раз в сутки. Разовая доза зависит от массы тела и составляет: для детей с массой тела от 20 до 40 кг – 125 мг (1/2 таблетки 250 мг); более 40 кг - 250 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат Ламизил® в целом переносится хорошо. Побочные эффекты обычно слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер. Ниже приведены нежелательные явления, которые наблюдались в ходе клинических исследований или в пострегистрационный период.

При оценке частоты встречаемости побочных эффектов использованы следующие градации: "очень часто" ($\geq 1/10$), "часто" ($\geq 1/100 < 1/10$), "нечасто" ($\geq 1/1000 < 1/100$), "редко" ($\geq 1/10000 < 1/1000$), "очень редко" ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – анемия; очень редко – нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактоидные реакции (включая ангионевротический отек), кожная и системная красная волчанка (или их обострение).

Нарушения психики: часто – депрессия; нечасто – тревожность.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение, нарушения вкусовых ощущений, вплоть до их потери (обычно восстановление происходит в пределах нескольких недель после прекращения лечения). Имеются отдельные сообщения о случаях длительных нарушений вкусовых ощущений. В отдельных случаях на фоне приема препарата отмечалось истощение. Нечасто: парестезии, гипестезии.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - шум в ушах.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко - гепатобилиарная дисфункция (преимущественно холестатической природы), в т.ч. печеночная недостаточность, включая очень редкие случаи развития тяжелой печеночной недостаточности (некоторые со смертельным исходом или требующие трансплантации печени; в большинстве случаев, когда развивалась печеночная недостаточность, пациенты имели серьезные сопутствующие системные заболевания и причинно-следственная связь печеночной недостаточности с приемом препарата Ламизил® была сомнительной), гепатит, желтуха, холестаз, повышение активности «печеночных» ферментов.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто – вздутие живота, снижение аппетита, диспепсия, тошнота, слабо выраженные боли в животе, диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - сыпь, крапивница; нечасто - реакции фоточувствительности; очень редко - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный

пустулез, многоформная эритема, токсическая кожная сыпь, эксфолиативный дерматит, буллезный дерматит, псориазоподобные высыпания на коже или обострения псориаза, алопеция.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто - артрит, миалгия.

Общие расстройства: часто – чувство усталости; нечасто – повышение температуры тела.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – снижение веса (вторично по отношению к нарушению вкусовых ощущений).

На основе спонтанных сообщений, получаемых в пострегистрационный период, и литературных данных выявлены следующие нежелательные явления, частота которых вследствие неточного количества пациентов не может быть установлена:

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, синдром подобный сывороточной болезни.

Нарушения со стороны органа зрения: затуманивание зрения, снижение остроты зрения.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (сыпь, отеки, лихорадка и увеличение лимфатических узлов).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: тугоухость, нарушение слуха.

Нарушения со стороны сосудов: васкулит.

Нарушения со стороны нервной системы: потеря обоняния, в том числе на длительный период времени, снижение обоняния.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: панкреатит.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: рабдомиолиз.

Общие расстройства: гриппоподобный синдром.

Лабораторные и инструментальные данные: повышение активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имеются сообщения о нескольких случаях передозировки (принятая доза препарата составила до 5 г), при которых отмечались головная боль, тошнота, боль в эпигастральной области и головокружение.

Рекомендуемое в случае передозировки лечение включает мероприятия по выведению препарата, в первую очередь путем назначения активированного угля и промывания

желудка; при необходимости проводят симптоматическую и поддерживающую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных средств на тербинафин

Плазменный клиренс тербинафина может ускоряться под влиянием препаратов – индукторов метаболизма, и подавляться под влиянием ингибиторов цитохрома P450. При необходимости одновременного применения вышеуказанных препаратов и препарата Ламизил® может потребоваться соответствующая коррекция режима дозирования последнего.

Циметидин может усиливать действие тербинафина или увеличивать его концентрацию в плазме. Циметидин снижает клиренс тербинафина на 33%.

Флуконазол увеличивает Cmax и AUC тербинафина на 52% и 69% соответственно, в связи с угнетением изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Подобное увеличение экспозиции тербинафина может возникать при применении других препаратов, ингибирующих изоферменты CYP2C9 и CYP3A4, например, кетоконазола и амиодарона.

Рифампицин может ослаблять действие тербинафина или уменьшать его концентрацию в плазме. Рифампицин увеличивает клиренс тербинафина на 100%.

Влияние тербинафина на другие лекарственные средства

В исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано, что тербинафин подавляет метаболизм, опосредуемый изоферментом 2D6 (CYP2D6). Эти данные могут оказаться клинически значимыми для тех препаратов, которые метаболизируются преимущественно этим ферментом: трициклические антидепрессанты, бета-адреноблокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, противоаритмические препараты (IA, IB, IC класса) и ингибиторы моноаминооксидазы В типа, - в том случае, если применяемый одновременно препарат имеет малый диапазон терапевтической концентрации.

Тербинафин снижает клиренс дезипрамина на 82%.

В исследованиях на здоровых добровольцах с активным метаболизмом декстрофеторфана (противокашлевое средство и субстрат CYP2D6) тербинафин увеличил метаболический коэффициент декстрометорфана/декстрорфана в моче в 16-97 раз. Таким образом, тербинафин у лиц с высокой активностью изофермента CYP2D6 может снизить активность последнего.

Тербинафин снижает клиренс кофеина при внутривенном введении на 19%.

Лекарственные взаимодействия, не оказывающие или оказывающие незначительное влияние

Результаты исследований, проведенных *in vitro* и у здоровых добровольцев, показывают, что тербинафин обладает незначительным потенциалом для подавления или усиления

клиренса большинства препаратов, которые метаболизируются при участии системы цитохрома P450 (например, терфенадина, триазолами, толбутамида или пероральных контрацептивов), за исключением тех, которые метаболизируются с участием CYP2D6. Тербинафин не влияет на клиренс феназона или дигоксина.

Тербинафин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику флуконазола. Не было выявлено клинически значимых взаимодействий между тербинафином и компонентами котримоксазола (триметопримом и сульфаметоксазолом), зидовудином или теофилином.

Имеются сообщения о нескольких случаях нарушения менструального цикла у пациенток, принимавших препарат Ламизил® совместно с пероральными контрацептивами, хотя частота этих нарушений не превышает среднюю частоту таких нарушений у пациенток, принимающих только пероральные контрацептивы.

Тербинафин может уменьшать концентрацию в сыворотке крови или выраженность клинических эффектов следующих препаратов

Тербинафин повышает клиренс циклоспорина на 15%.

Взаимодействие с продуктами питания и напитками

Продукты питания незначительно влияют на биодоступность тербинафина (увеличение AUC <20%), что не требует изменения дозы препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

До начала применения препарата Ламизил® в таблетках необходимо провести анализ функции печени. Гепатотоксичность может возникнуть как у пациентов с предшествующими заболеваниями печени, так и без них. В течение терапии рекомендовано периодическое исследование функции печени (через 4-6 недель после начала лечения). Лечение препаратом Ламизил® должно быть немедленно прекращено в случае повышения активности «печеночных» проб. Пациенты, которым назначают препарат Ламизил®, должны быть предупреждены о том, что необходимо немедленно информировать лечащего врача о возникновении на фоне приема препарата таких симптомов, как стойкая тошнота, снижение аппетита, чувство усталости, рвота, боли в правом подреберье, желтуха, темная моча или светлый кал. В случае появления подобных симптомов необходимо немедленно прекратить прием препарата и провести исследование функции печени.

Серьезные кожные реакции (в том числе синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами) крайне редко отмечались на фоне применения препарата Ламизил®.

При применении препарата Ламизил® в таблетках отмечались крайне редкие случаи изменения клеточного состава крови (нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения,

панцитопения). В случае развития качественных или количественных изменений со стороны форменных элементов крови следует установить причину нарушений и рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата или, при необходимости, о прекращении терапии препаратом Ламизил®.

Было показано, что тербинафин подавляет метаболизм, опосредуемый изоферментом 2D6 (CYP2D6). Поэтому необходимо осуществлять постоянное наблюдение за больными, получающими одновременно с препаратом Ламизил® лечение препаратами, преимущественно метаболизирующими с участием этого фермента (такими как трициклические антидепрессанты, бета-адреноблокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, противоаритмические препараты IC класса и ингибиторы моноаминооксидазы В типа) в случае, если применяемый одновременно препарат имеет малый диапазон терапевтической концентрации.

Резистентность к лекарственному препарату

Сообщалось о развитии резистентности к препарату Ламизил при дерматофитах, особенно у видов гриба *Trichophyton* (см. раздел «Фармакодинамика»). Лицам, назначающим препарат, следует принимать во внимание местную распространенность лекарственной резистентности и необходимость альтернативного лечения.

Влияние на способность управлять автотранспортом и/или работать с механизмами
Влияние препарата Ламизил® на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не изучалось. При развитии головокружения на фоне терапии препаратом, пациентам не следует управлять автотранспортом и/или работать с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, 250 мг: по 14 таблеток в ПВХ/алюминиевый блистер. По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Допускается наличие контроля первого вскрытия на картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света месте, при температуре не выше 30 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Препарат не следует использовать после окончания срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель готовой лекарственной формы

Новартис Фарма Продакшнз ГмбХ, Офлингер Штрассе 44, 79664 Вер, Германия/ Novartis Pharma Produktions GmbH, Öflinger Str. 44, 79664 Wehr, Germany

Первичная и вторичная упаковка, выпускающий контроль качества

Новартис Фарма Продакшнз ГмбХ, Офлингер Штрассе 44, 79664 Вер, Германия/ Novartis Pharma Produktions GmbH, Öflinger Str. 44, 79664 Wehr, Germany

Лек Фармасьютикалз д.д., Тримлини 2D, 9220 Лендава, Словения / Lek Pharmaceuticals d.d., Trimlini 2D, 9220 Lendava, Slovenia.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ / ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЯ

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария /

Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

www.novartis.ru