Состав

действующее вещество: тербинафин;

1 таблетка содержит тербинафина гидрохлорида 281,25 мг, что в пересчете на тербинафин равна 250 мг;

вспомогательные вещества: магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, гипромеллоза, натрия крахмала (тип А), целлюлоза микрокристаллическая.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

таблетки круглые, двояковыпуклые, со скошенными краями, от белого до белого с желтым оттенком цвета, с гладкой или слегка неровной поверхностью, с чертой с одной стороны и надписью LAMISIL 250 (по кругу) с другой стороны таблетки.

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковые препараты для применения в дерматологии. Противогрибковые препараты для системного применения. Тербинафин. Код АТХ D01B A02.

Фармакодинамика

Тербинафин является аллиламином, который имеет широкий спектр противогрибкового действия касаемо инфекций кожи, волос и ногтей, вызванных такими дерматофитами, как *Trichophyton* (например Т. *rubrum*, Т. *mentagrophytes* , Т. *verrucosum*, Т. *tonsurans*, Т. *violaceum*), *Microsporum* (например *Microsporum canis*), *Epidermophyton floccosum* и дрожжевые грибки рода *Candida* (например *Candida albicans*) и *Pityrosporum*. В низких концентрациях оказывает фунгицидное действие в отношении дерматофитов, плесневых и некоторых диморфных грибков. Активность в отношении дрожжевых грибков в зависимости от их вида может быть фунгицидной или фунгистатической.

Тербинафин специфически способствует раннему этапу биосинтеза стеринов в клетке грибка. Действие тербинафина осуществляется путем ингибирования фермента скваленепоксидазы в клеточной мембране гриба. Это приводит к дефициту эргостерола и к внутриклеточному накоплению сквалена, что вызывает гибель клетки грибка. Этот фермент не относится к системе цитохрома P450.

При приеме внутрь препарат накапливается в коже в концентрациях, обеспечивающих фунгицидное действие препарата.

Фармакокинетика

После приема тербинафин хорошо всасывается (> 70%); биодоступность тербинафина, что входит в состав Ламизил, таблеток, в результате пресистемного метаболизма составляет примерно 50%. Разовая пероральная доза 250 мг тербинафина показала среднее значение максимальных концентраций в плазме крови 1,30 мкг / мл через 1,5 часа после приема препарата. При постоянном приеме по сравнению с однократным приемом максимальная концентрация тербинафина была в среднем на 25% выше, а плазменная AUC увеличивалась в 2,3 раза. На основе увеличения плазменной AUC может быть рассчитан эффективный период полувыведения (~ 30 часов). Прием пищи оказывает умеренное влияние на биодоступность тербинафина (увеличение AUC на менее 20%), однако это не приводит к необходимости коррекции дозы. Одновременное употребление пищи с высоким содержанием жиров замедляет всасывание тербинафина и увеличивает биодоступность примерно на 20%.

Тербинафин прочно связывается с белками плазмы крови (99%). Объем распределения превышает 2000 л. Он быстро диффундирует через дерму и концентрируется в липофильном роговом слое.

Тербинафин накапливается в липофильном роговом слое. Тербинафин также выделяется в кожном сале и, таким образом, достигает высоких концентраций в волосяных фолликулах, волосах и коже, обогащенной кожным салом. Также доказано, что тербинафин распределяется в ногтевые пластины в течение первых недель после начала терапии. Нет достаточных данных о том, проникает тербинафин через плацентарный барьер. Менее 0,2% принятой дозы выводится в грудное молоко. Тербинафин метаболизируется быстро и экстенсивно с участием по крайней мере семи изоферментов CYP с существенным вкладом со стороны CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 и CYP2C19. Вследствие биотрансформации тербинафина образуются метаболиты, которые не имеют противогрибковой активности и выводятся преимущественно с мочой. Период полувыведения

составляет 17 часов. Доказательств накопления препарата в организме нет.

Изменения в фармакокинетике препарата в зависимости от возраста пациента не наблюдается, но скорость выведения препарата из организма может быть снижена у пациентов с нарушением функции почек или печени, что приводит к повышению уровней тербинафина в крови.

Исследования фармакокинетики разовых доз препарата с участием пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина <50 мл / мин) или с уже существующими заболеваниями печени показали, что клиренс Ламизил может быть уменьшен примерно на 50%.

Показания

- Грибковые инфекции кожи и ногтей, вызванные *Trichophyton* (например *T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. violaceum*), *Microsporum canis и Epidermophyton floccosum:*
- Стригущий лишай (трихофития гладкой кожи, трихофития промежности и дерматофития стоп), когда локализация поражения, выраженность или распространенность инфекции обусловливают целесообразность пероральной терапии.
- Онихомикоз.

Противопоказания

- Острые или хронические заболевания печени.
- Гиперчувствительность к тербинафину или к любым вспомогательным веществам препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику тербинафина

В метаболизме тербинафина участвуют изоферменты цитохрома P450 (CYP450). Клиренс тербинафина в плазме крови может быть повышен препаратами, которые индуцируют эти ферменты, и может быть снижен препаратами, которые ингибируют цитохром P450. В случае необходимости сопутствующего лечения такими препаратами дозирования Ламизил нужно корректировать соответствующим образом.

Ингибиторы ферментов

Циметидин снижал клиренс тербинафина на 30% и повышал AUC на 34%.

Флуконазол (ингибитор CYP3A4 и CYP2C9) увеличивал показатели Cmax и AUC тербинафина на 52% и 69% соответственно. Такое же увеличение показателей может наблюдаться при одновременном применении с тербинафином препаратов, подавляющих CYP2C9 и CYP3A4, таких как азольные фунгициды, макролидные антибиотики или амиодарон.

Индукторы ферментов

Рифампицин (индуктор CYP3A4) увеличивал клиренс тербинафина на 100%. Показатели AUC и Cmax снижались на 50% и 45% соответственно.

Влияние тербинафина на фармакокинетику других лекарственных средств

Субстраты CYP2D6: исследования in vitro и in vivo обнаружили, что тербинафин подавляет CYP2D6. Такие результаты больше касаются субстанций, которые преимущественно метаболизируются с участием этого фермента, особенно если они имеют узкий терапевтический диапазон (см. Раздел «Особенности применения»). Это касается, например, некоторых препаратов следующих классов: трициклические антидепрессанты, бета-блокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антиаритмические препараты (включая класс 1A, 1B и 1C) или ингибиторы МАО типа B.

Тербинафин уменьшал клиренс дезипрамина на 82%, а AUC увеличивал в 5 раз.

В быстрых метаболизаторов CYP2D6 тербинафин увеличивал коэффициент метаболического взаимодействия декстрометорфана / декстрорфана в моче в среднем в 16-97 раз. Это свидетельствует о том, что тербинафин замедляет метаболизм субстратов CYP2D6 в быстрых метаболизаторов CYP2D6 («экстенсивных метаболизаторов»), т.е. метаболизм у этих пациентов максимально соответствует метаболизма в медленных метаболизаторов (а именно «слабых метаболизаторов»).

Субстраты других ферментов CYP450. Результаты исследований, проведенных *in vitro* и при участии здоровых добровольцев, показывают, что тербинафин обладает незначительным потенциалом для подавления или усиления клиренса большинства препаратов, которые метаболизируются при участии других изоформ системы цитохрома P450 (например терфенадина, триазолама или пероральных контрацептивов).

Другие метаболические пути: тербинафин увеличивал клиренс циклоспорина на 15% (уменьшение AUC на 13%).

Возможность взаимодействия между тербинафином и антикоагулянтами, которые обычно назначают не изучалась. Во время исследования с варфарином никаких взаимодействий не наблюдалось.

Во время клинических исследований соответствующего влияния на фармакокинетику ко-тримоксазола (триметоприма и сульфаметоксазола), дигоксина, флуконазола, феназона, теофиллина или зидовудина не обнаружено.

Особенности применения

Ламизил для приема внутрь следует применять только тогда, когда местное применение препарата невозможно.

Функция печени

Ламизил в таблетках противопоказан для применения у пациентов с хроническим или острым заболеванием печени. Перед назначением Ламизил в таблетках необходимо оценить все уже существующие заболевания печени. Как минимум следует определить уровни АЛТ и АСТ для того, чтобы получить исходные значения для сравнения их со значениями, которые будут получены во время лечения. У пациентов с уже существующими заболеваниями печени клиренс тербинафина может снижаться примерно на 50%.

Гепатотоксичность может наблюдаться у пациентов с предшествующим заболеванием печени и без него, поэтому рекомендуется периодический мониторинг функции печени (через 4-6 недель лечения). Применение препарата Ламизил в таблетках следует немедленно прекратить в случае повышения активности показателей функциональных печеночных тестов. У пациентов, принимавших Ламизил в таблетках, очень редко были зарегистрированы случаи серьезной печеночной недостаточности (некоторые из них имели летальный исход или требовали пересадки печени). В большинстве случаев печеночной недостаточности пациенты имели серьезные основные системные заболевания (см. Разделы «Противопоказания» и «Побочные реакции»).

Пациентов, принимающих Ламизил, следует предупредить о том, что нужно немедленно сообщить врачу о любых признаков или симптомов, указывающих на нарушение функции печени, такие как постоянная тошнота, потеря аппетита, желтуха, рвота, повышенная утомляемость, боли в верхней правой части живота, темный цвет мочи или обесцвеченные испражнения. Пациенты с этими симптомами должны прекратить применение тербинафина внутрь, а функцию печени пациента нужно немедленно оценить.

Реакции гиперчувствительности / серьезные кожные реакции

Очень редко сообщалось о появлении серьезных реакций со стороны кожи (например синдром Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, сыпь с эозинофилией и системными симптомами [DRESS-синдром]) у пациентов, получавших Ламизил в таблетках. Как и кожные реакции и эозинофилия, DRESS-синдром может включать один или более органов, вызывая гепатит, интерстициальный нефрит, интерстициальный пневмонит, миокардит, перикардит. В случае возникновения прогрессирующих высыпаний на коже или других возможных симптомов гиперчувствительности лечение Ламизилом® в таблетках следует прекратить.

Красная волчанка / псориаз

Ламизил следует применять с осторожностью пациентам с псориазом или кожным или системной красной волчанкой, поскольку в постмаркетинговый период поступали сообщения о случаях обострения этих заболеваний.

Гематологические эффекты

Очень редко сообщалось о патологические изменения со стороны крови (нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения) у пациентов, получавших Ламизил в таблетках. Необходимо оценить причину возникновения любой патологическому изменению со стороны крови у пациентов и рассмотреть вопрос о возможной смене режима лечения, в том числе прерывания лечения Ламизил в таблетках.

Почечная функция

Применение Ламизил в таблетках пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл / мин или уровень креатинина в сыворотке крови более 300 мкмоль / л) не было изучено должным образом и поэтому не рекомендуется.

Взаимодействия

Исследования *in vitro и in vivo* обнаружили, что тербинафин является ингибитором печеночного фермента CYP2D6. Следует тщательно контролировать состояние пациентов, если они одновременно применяют препараты, которые метаболизируются преимущественно с участием фермента CYP2D6 (например трициклические антидепрессанты, бета-блокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антиаритмические препараты (включая класс 1A, 1B и 1C) или ингибиторы МАО типа B), особенно если эти препараты имеют узкий терапевтический диапазон (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Соответствующие исследования не проводились. Пациентам, у которых появляется головокружение и нарушение зрения как нежелательный эффект на применение препарата (см. Раздел «Побочные реакции»), следует избегать управления транспортными средствами и работы с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Исследования репродуктивной токсичности на животных показали, что риск для плода отсутствует, однако контролируемые клинические исследования с участием беременных женщин не проводились. Клинический опыт применения Ламизил беременным женщинам очень ограничен, поэтому Ламизил не следует применять во время беременности, кроме случаев крайней необходимости.

Незначительное количество тербинафина проникает в грудное молоко, поэтому женщины, которые кормят грудью, не должны получать лечение Ламизилом®.

Способ применения и дозы

Препарат предназначен для перорального применения. Таблетки нужно глотать, запивая водой, желательно в одно и то же время суток. Таблетки можно принимать независимо от приема пищи.

Взрослым по 1 таблетке 250 мг 1 раз в сутки.

Продолжительность лечения зависит от характера и тяжести заболевания. Следует следить за тем, чтобы лечение было проведено в течение надлежащего периода времени. Ненадлежащая продолжительность лечения и / или нерегулярное применение препарата может привести к рецидиву инфекции. Следует соблюдать правила личной гигиены для предупреждения реинфицирования (с нижнего белья, носков, обуви и т.п.).

Рекомендуемая продолжительность лечения:

- дерматофития стоп (межпальцевая, подошвенная / типа «мокасины») - 2-6 недель
- трихофитии гладкой кожи - 4 недели

- трихофития промежности - от 2 до 4 недель
- кожный кандидоз - от 2 до 4 недель
- трихофитии волосистой части головы - 4 недели
- онихомикоз, вызванный дерматофитами - 6-12 недель. Более длительное лечение может потребоваться пациентам с медленным ростом ногтей.

Инфекции ногтей: в большинстве случаев достаточно 6 недель лечения.

Инфекции большого пальца ноги: в большинстве случаев достаточно 12 недель лечения.

В случае грибковых инфекций ногтей клинический эффект наступает обычно через несколько месяцев после микологического излечения. Это связано с отрастанием здорового ногтя.

Особые популяции

Пациенты с нарушением функции печени

Ламизил в таблетках противопоказан пациентам с хроническим или острым заболеванием печени.

Пациенты с нарушением функции почек

Применение Ламизил в таблетках пациентам с нарушением функции почек не было должным образом изучено и поэтому не рекомендуется этой группе больных.

Пациенты пожилого возраста

Доказательств того, что пациенты пожилого возраста требуют применения доз, которые отличаются от таковых для пациентов младшего возраста, нет. В этой возрастной группе при применении препарата следует учитывать возможность нарушения функции печени или почек.

Процедура в случае пропуска приема дозы

Если пациент забыл принять очередную дозу, следующую дозу следует принять как можно скорее, как только он об этом вспомнит. Однако, учитывая фармакокинетические свойства тербинафина, пропущенную дозу следует

принимать, если интервал между приемом пропущенной дозы и приемом следующей дозы составляет менее 4 часов.

Дети

Данные по применению препарата у детей ограничены, поэтому его применение не рекомендуется этой возрастной категории пациентов.

Передозировка

Известно о нескольких случаях передозировки (прием внутрь до 5 г препарата Ламизил). При этом отмечались головная боль, тошнота, боль в эпигастрии и головокружение. Лечение, которое рекомендуется в случае передозировки, включает выведение препарата, в первую очередь, с помощью активированного угля и при необходимости применения симптоматической поддерживающей терапии.

Побочные реакции

Для оценки частоты возникновения различных побочных реакций использовали следующую классификацию: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, ≤ 1/10) нечасто (≥ 1/1000, ≤ 1/100) редко (≥ 1/10000, ≤ 1/1000); очень редко (≤ 1/10000), частота неизвестна (нельзя установить на основе имеющихся данных).

Со стороны крови и лимфатической системы	
Нечасто	Анемия.
Очень редко	Нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения.
Со стороны иммунной системы	
Очень редко	Анафилактоидные реакции (в том числе отек Квинке), прогрессирование и обострения кожного и системной красной волчанки.
Частота неизвестна	Анафилактические реакции, реакции, подобные симптомам сывороточной болезни (в т.ч. сыпь, зуд, крапивница, отек, артралгия, лихорадка и отек лимфоузлов).
Расстройства метаболизма и питания	
Очень часто	Потеря аппетита.

Нечасто	Потеря массы тела (вследствие дисгевзия). Сообщалось о тяжелых отдельные случаи уменьшения употребления пищи приводило к значительной потере массы тела.
Психические расстройства	
Часто	Депрессия.
Нечасто	Беспокойство.
Со стороны нервной системы	
Очень часто	Головная боль.
Часто	Головокружение, дисгевзия до потери вкуса. Нарушение ощущения вкуса, в том числе потеря вкуса, обычно восстанавливается после прекращения приема препарата.
Нечасто	Парестезия, гипестезия.
Очень редко	Стойка дисгевзия.
Частота неизвестна	Гипосмия, аносмия, включая постоянную аносмию.
Со стороны органов зрения	
Часто	Нарушение зрения.
Частота неизвестна	Нечеткое зрение, снижение остроты зрения.
Со стороны органов слуха и равновесия	
Нечасто	Шум в ушах.
Частота неизвестна	Тугоухость.
Со стороны сосудов	
Частота неизвестна	Васкулит.
Со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто	Чувство переполнения желудка, диспепсия, тошнота, умеренная боль в животе, диарея.
Частота неизвестна	Панкреатит.
Со стороны печени и желчевыводящих путей	

Редко	Печеночная недостаточность, повышение уровня ферментов печени, желтуха, холестаз и гепатит (включая случаи печеночной недостаточности с летальным исходом или случаи, требующие пересадки печени см. Раздел «Особенности применения»).
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	
Очень часто	Сыпь, крапивница.
Нечасто	Фоточувствительность.
Очень редко	Алопеция, псориазоподобные высыпания или обострение псориаза, токсикодермия, эксфолиативный и буллезный дерматит, мультиформная эритема, синдром Стивенса - Джонсона, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), острый генерализованный экзантематозный пустулез.
Частота неизвестна	Медикаментозное высыпания с эозинофилией и системными симптомами.
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	
Очень часто	Артралгия, миалгия.
Частота неизвестна	Рабдомиолиз, повышение уровня КФК.
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Часто	Истощение.
Нечасто	Лихорадка.
Частота неизвестна	Гриппоподобные заболевания.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 С.

Упаковка

По 14 таблеток в блистере, по 1 блистеру в коробке из картона упаковочного.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Новартис Фарма Продакшн ГмбХ / NovartisPharmaProduktionsGmbH.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Офлингер Штрассе 44, 79664 Вер, Германия/ Oeflinger Strasse 44, 79664 Wehr, Germany.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — Государственного реестра лекарственных средств Украины.