

Состав

действующее вещество: тербинафин;

1 таблетка содержит тербинафина гидрохлорида в дозе, эквивалентной 250 мг тербинафина;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кополивидон, полиэтиленгликоль (макрогол) 6000, крахмал картофельный, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза 50 НС), натрия крахмала (тип А), натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки плоскоцилиндрической формы с чертой и фаской, белого или почти белого цвета.

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 по инфекций кожи, волос и ногтей, вызванных такими дерматофитами, как *Trichophyton* (например *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (например *Microsporum canis*), *Epidermophyton floccosum* и дрожжевые грибы рода *Candida* (например *Candida albicans*) и *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 способствует раннему этапу биосинтеза стероидов в клетке гриба. Это приводит к дефициту эргостерола и к внутриклеточному накоплению сквалена, что вызывает гибель клетки гриба. Действие тербинафина осуществляется путем ингибирования фермента скваленоксидазы в клеточной мембране гриба. 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 Ламифена® в таблетках, в результате пресистемного метаболизма составляет около 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. В равновесном состоянии по сравнению с однократной дозой 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%), но не настолько, чтобы потребовать коррекции дозы. Тербинафин прочно связывается с белками плазмы крови. Он быстро диффундирует через дерму и концентрируется в липофильном роговом слое.

Тербинафин также выделяется в кожном салом и, таким образом, достигает высоких концентраций в волосяных фолликулах, волосах и коже, обогащенной кожным салом. Также доказано, что тербинафин распределяется в ногтевые пластинки в течение первых недель после начала терапии. 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 противогрибковую активность и выводятся преимущественно с мочой. Период полувыведения составляет 17 часов. Доказательств накопления препарата в организме нет.

Изменений фармакокинетики 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.

Биодоступность Ламифену® не зависит от приема пищи.

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 Ламифена 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 обуславливают целесообразность пероральной терапии;
- онихомикоз.

Противопоказания

Гиперчувствительность к тербинафину или к любым вспомогательным веществам препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Влияние других лекарственных средств на тербинафин.

Клиренс тербинафина в плазме крови может быть повышен препаратами, которые индуцируют метаболизм, и может быть снижен препаратами, которые ингибируют цитохром P450. В случае необходимости сопутствующего лечения такими препаратами дозирования Ламифену® нужно корректировать соответствующим образом.

Лекарственные средства, которые могут увеличить влияние или плазменные концентрации тербинафина.

Циметидин снижал клиренс тербинафина на 30%.

Флуконазол увеличивал показатели C_{max} и AUC тербинафина на 52% и 69% соответственно вследствие торможения ферментов CYP2C9 и CYP3A4. Такое же увеличение показателей может наблюдаться при одновременном применении с тербинафином препаратов, подавляющих CYP2C9 и CYP3A4, таких как кетоконазол и амиодарон.

Лекарственные средства, которые могут снизить влияние или плазменные концентрации тербинафина.

Рифампицин увеличивал клиренс тербинафина на 100%.

Влияние тербинафина на другие лекарственные средства.

Результаты исследований, проведенных *in vitro* с участием здоровых добровольцев, показывают, что тербинафин обладает незначительным потенциалом для подавления или усиления клиренса препаратов, метаболизирующихся с участием системы цитохрома P450 (например терфенадина, триазолама, толбутамину или пероральных контрацептивов), за исключением тех препаратов, которые метаболизируются с участием CYP2D6. Тербинафин не влияет на клиренс антипирина или дигоксина.

Никакого влияния тербинафина на фармакокинетику флуконазола не наблюдалось. К тому же не наблюдалось ни клинически значимого взаимодействия между тербинафином и сопутствующее применяемыми лекарственными средствами с возможным потенциалом взаимодействия, такими как ко-тримоксазол (триметоприм и сульфаметоксазол), зидовудин или теofilлин.

Были зарегистрированы случаи нарушения менструального цикла (межменструальное кровотечение и нерегулярный менструальный цикл) у пациенток, принимавших Ламифен® одновременно с оральными контрацептивами, хотя частота этих нарушений остается в пределах частоты побочных реакций у пациентов, принимающих только пероральные контрацептивы.

Лекарственные средства, влияние или плазменные концентрации которых может повысить тербинафин.

Тербинафин уменьшал клиренс кофеина, который вводился внутривенно, на 21%.

В ходе исследований *in vitro* и *in vivo* было обнаружено, что тербинафин подавляет CYP2D6 опосредованный метаболизм. Эти данные могут быть клинически важными для пациентов, получающих лекарственные средства, которые метаболизируются с участием CYP2D6, такие как трициклические антидепрессанты (TCAs), бета-блокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRIs), антиаритмические препараты (включая класс 1A, 1B и 1C) и ингибиторы моноаминоксидазы (MAO-Is) типа B, в случае, когда препарат, который применяется, имеет малый диапазон терапевтической концентрации.

Тербинафин уменьшал клиренс дезипрамина на 82%.

В ходе исследований с участием здоровых добровольцев, у которых процессы метаболизма декстрометорфана (противокашлевых препаратов и маркерного субстрата CYP2D6) проходили быстро, тербинафин увеличивал коэффициент метаболического взаимодействия декстрометорфана/декстрорфана в моче в среднем в 16-97 раз. Таким образом, применение тербинафина может приводить к изменению статуса быстрых метаболизаторов CYP2D6 на статус медленных метаболизаторов.

Лекарственные средства, влияние или плазменные концентрации которых может снизить тербинафин.

Тербинафин увеличивал клиренс циклоспорина на 15%.

У пациентов, получавших тербинафин одновременно с варфарином, редко были зарегистрированы изменения показателей международного нормализованного отношения (МНО) и/или ПВ.

Особенности применения

Функция печени.

Ламифен® в таблетках не рекомендуется применять пациентам с хроническим или активным заболеванием печени. Перед назначением Ламифена® в таблетках необходимо оценить все уже существующие заболевания печени.

Гепатотоксичность может встречаться у пациентов с предшествующим заболеванием печени и без него, поэтому рекомендуется периодический мониторинг функции печени (через 4-6 недель лечения). Применение препарата Ламифен® в таблетках следует немедленно прекратить в случае повышения активности показателей функциональных печеночных тестов. У пациентов, принимавших Ламифен® 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, а причинно-следственная связь с приемом Ламифена® в таблетках была сомнительна.

Пациентов, принимающих Ламифен® , следует предупредить о том, что нужно немедленно сообщить врачу о любых признаках или симптомах, указывающих на нарушение функции печени, такие как зуд, необъяснимая постоянная тошнота, снижение аппетита, анорексия, желтуха, рвота, повышенная утомляемость, правосторонние боли в верхней части живота или темный цвет мочи или обесцвеченные испражнения. Пациенты с этими симптомами должны прекратить применение тербинафина внутрь, а функцию печени пациента нужно немедленно оценить.

Нарушение вкуса.

При применении препарата сообщалось о нарушении вкуса и потере вкуса. Это может привести к ухудшению аппетита, потере массы тела, беспокойство и депрессивных симптомов. Если возникают симптомы нарушения вкуса, прием препарата необходимо прекратить.

Нарушение обоняния.

Также сообщалось о нарушениях и потере обоняния. Эти нарушения могут исчезать после прекращения терапии, но также могут быть удлиненными (более 1 года) или постоянными. Если наблюдается нарушение обоняния, препарат следует прекратить.

Депрессивные симптомы.

Во время лечения препаратом могут возникнуть депрессивные симптомы, что может потребовать лечения.

Дерматологические эффекты.

Очень редко сообщалось о появлении серьезных реакций со стороны кожи (таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз) у пациентов, получавших Ламифен® в таблетках. В случае возникновения прогрессирующих высыпаний на коже лечение Ламифен® ом в таблетках следует прекратить.

Ламифен® следует применять с осторожностью пациентам с псориазом, поскольку поступали сообщения об очень редких случаях обострения псориаза.

Гематологические эффекты.

Очень редко сообщалось о патологических изменениях со стороны крови (нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения) у пациентов, получавших Ламифен® в таблетках. Необходимо оценить причину возникновения любого патологического изменения со стороны крови у пациентов и рассмотреть вопрос о возможной смене режима лечения, в том числе прекращение лечения Ламифеном® в таблетках. Исследования фармакокинетики разовой дозы препарата у пациентов с заболеваниями печени показали, что клиренс Ламифена® может быть сокращен примерно на 50%.

Почечная функция.

Применение Ламифена® 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.

Другие

Ламифен® следует применять с осторожностью пациентам с красной волчанкой, поскольку поступали сообщения об очень редких случаях обострения красной волчанки.

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

Данных о влиянии Ламифена® на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами нет. Пациентам, у которых появляется головокружение как нежелательный эффект на применение препарата, следует избегать управления транспортными средствами и работы с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Проведенные на животных исследования по токсическому воздействию препарата на плод и фертильность не выявили побочных эффектов.

Клинический опыт применения Ламифена® беременным женщинам очень ограничен, поэтому Ламифен® не следует применять во время беременности, кроме случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения пероральным тербинафином и ожидаемая польза для матери превышает любой потенциальный риск для плода.

Тербинафин проникает в грудное молоко, поэтому женщины, которые кормят грудью, не должны получать лечение Ламифеном®.

Способ применения и дозы

Препарат предназначен для перорального применения.

Взрослым по 1 таблетке 250 мг 1 раз в день.

Продолжительность лечения зависит от характера и тяжести заболевания.

Инфекции кожи.

Рекомендуемая продолжительность лечения:

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

Полное исчезновение симптомов инфекции может наступить только через несколько недель после обнаружения отсутствия возбудителей с помощью лабораторного контроля.

Инфекции волосистой части головы.

Рекомендуемая продолжительность лечения при грибковых поражениях волосистой части головы - 4 недели.

Грибковое поражение волосистой части головы наблюдается преимущественно у детей.

Онихомикоз.

Продолжительность лечения для большинства пациентов - от 6 недель до 3 месяцев. Периоды лечения продолжительностью менее 3 месяцев возможны у пациентов с поражением ногтей на пальцах рук, ногтей на пальцах ног, кроме большого пальца, или у пациентов младшего возраста. При лечении поражений ногтей на пальцах ног обычно достаточно 3 месяцев, хотя для некоторых пациентов может потребоваться лечение продолжительностью 6 месяцев или дольше. Пациентов, которым необходимо более длительное лечение, определяют по сниженной скоростью роста ногтей в течение первых недель лечения.

Полное исчезновение симптомов инфекции может наступить только через несколько недель после обнаружения отсутствия возбудителей с помощью лабораторного контроля.

Особые популяции.

Пациенты с нарушением функции печени.

Ламифен® в таблетках не рекомендуется применять пациентам с хроническим или активным заболеванием печени.

Пациенты с нарушением функции почек.

Применение Ламифена® 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 для пациентов пожилого возраста нужно менять дозу препарата или что у них отмечаются побочные реакции, которые отличаются от таковых у пациентов более молодого возраста, нет. В этой возрастной группе при применении препарата следует учитывать возможность нарушения функции печени или почек.

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 тербинафина). 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

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия, панцитопения;

нарушения со стороны иммунной системы: анафилактикоидные реакции (в том числе отек Квинке), кожный и системная красная волчанка, анафилактические реакции, реакции, подобные симптомам сывороточной болезни;

расстройства метаболизма и питания: снижение аппетита;

психические расстройства: тревога и депрессивные симптомы, вторичные к расстройствам вкуса;

расстройства со стороны нервной системы: головная боль, нарушение ощущения вкуса, в том числе потеря вкуса, обычно восстанавливается через несколько недель после прекращения приема препарата (очень редко сообщалось о длительном нарушении вкуса, что иногда приводит к снижению потребления пищи и значительной потере массы тела), парестезии, гипестезия, головокружение, anosmia, включая постоянную anosmia, гипосмию;

расстройства со стороны органов слуха и равновесия: вертиго, тугоухость, нарушения слуха, шум в ушах;

нарушения со стороны органов зрения: нечеткость зрения, снижение остроты зрения;

расстройства со стороны сосудов: васкулит;

расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта: желудочно-кишечные симптомы (ощущение переполнения желудка, диспепсия, тошнота, боль в животе, диарея), панкреатит;

нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: случаи серьезных нарушений функции печени, в том числе печеночная недостаточность, повышение уровня ферментов печени, желтуха, холестаза и гепатит. Очень редко поступали сообщения о серьезной печеночной недостаточности (некоторые

случаи с летальным исходом или случаи, требующие пересадки печени). В большинстве случаев печеночной недостаточности пациенты имели серьезные основные системные заболевания, а причинно-следственная связь с приемом препарата был сомнительным;

нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: нетяжкие формы реакции кожи (сыпь, крапивница), серьезные кожные реакции (например мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез), светочувствительность (например фотодерматоз, реакция фотосенсибилизации и полиморфный фотодерматоз), алопеция, псориазоподобные сыпь или обострение псориаза, высыпания с эозинофилией и системными симптомами, эксфолиативный и буллезный дерматит;

нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: реакции со стороны костно-мышечной системы (артралгия, миалгия), рабдомиолиз;

общие расстройства: недомогание, утомляемость, гриппоподобные заболевания, пирексия;

результаты лабораторных исследований: повышение КФК крови, изменения протромбинового времени (удлинение, сокращение) у пациентов, которые одновременно принимали варфарин.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 7 таблеток в блистере, по 1 или 2, или 4 блистера в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ЧАО «ФИТОФАРМ».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 84500, Донецкая обл., г. Бахмут, ул. Сибирцева, 2.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).