

# 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 щодо інфекцій шкіри, волоссянігтів, спричинених такими дерматофітами, як *Trichophyton* (наприклад *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (наприклад *Microsporum canis*), *Epidermophyton floccosum* і дріжджові гриби роду *Candida* (наприклад *Candida albicans*) та *Pityrosporum*. 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 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 Ламіфену в таблетках, в 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. У рівноважному стані порівняно з одноразовою дозою максимальна концентрація тербінафіну була в середньому на 25 % вища, а плазмова АUC збільшувалася у 2,3 рази. На основі збільшення плазмової АUC може бути розрахований ефективний період напіввиведення (~30 годин). Прийом їжі виявляє помірний вплив на біодоступність тербінафіну (збільшення АUC 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 волоссяних фолікулах, волоссі та шкірі, збагаченій шкірним салом. Також доведено, що тербінафін розподіляється у нігтьові пластинки протягом перших тижнів після початку терапії. 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.

Біодоступність Ламіфену не залежить від прийому їжі.

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 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 чи до будь-яких допоміжних речовин препарату.

### **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 індують 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 знизити вплив або плазмові концентрації тербінафіну.*

Рифампіцин збільшував кліренс тербінафіну на 100 %.

#### *Вплив тербінафіну на інші лікарські засоби.*

Результати досліджень, проведених *in vitro* за участю здорових добровольців, показують, що тербінафін має незначний потенціал для пригнічення або посилення кліренсу препаратів, які метаболізуються за участю системи цитохрому P450 (наприклад терфенадину, тріазоламу, толбутаміну або пероральних контрацептивів), за винятком тих препаратів, що метаболізуються за 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 ко-тримоксазол (триметоприм і сульфаметоксазол), зидовудин або теофілін.

Були зареєстровані випадки порушення менструального циклу (міжменструальна кровотеча і нерегулярний менструальний цикл) у пацієток, які приймали Ламіфен одночасно з пероральними контрацептивами, хоча частота цих порушень залишається в 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 за 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 за участю здорових добровольців, у яких процеси метаболізму декстрометорфану (протикашльового препарату і маркерного субстрату CYP2D6) проходили швидко, тербінафін збільшував коефіцієнт метаболічної взаємодії декстрометорфану/дексторфану 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 знизити 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 в 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 зустрічатись у пацієнтів з попереднім захворюванням печінки та без нього, тому рекомендується періодичний моніторинг функції печінки (через 4-6 тижнів лікування). Застосування препарату Ламіфен в таблетках слід негайно припинити у разі підвищення активності показників функціональних печінкових тестів. У пацієнтів, які приймали Ламіфен 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, а причинно-наслідковий зв'язок з прийомом Ламіфену 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, неояснена постійна нудота, зниження апетиту, анорексія, жовтяниця, блювання, підвищена стомлюваність, правосторонні болі у верхній частині живота або темний колір сечі чи знебарвлені випорожнення. Пацієнти з цими симптомами повинні припинити застосування тербінафіну перорально, а функцію печінки пацієнта потрібно негайно оцінити.

#### *Порушення смаку.*

При застосуванні препарату повідомлялося про порушення смаку та втрату смаку. Це може призвести до погіршення апетиту, втрати маси тіла, занепокоєння та депресивних симптомів. Якщо виникають симптоми порушення смаку, прийом препарату необхідно припинити.

#### *Порушення нюху.*

Також повідомлялося про порушення та втрату нюху. Ці порушення можуть зникати після припинення терапії, але також можуть бути подовженими (більше 1 року) або постійними. Якщо спостерігається порушення нюху, препарат слід припинити.

#### *Депресивні симптоми.*

Протягом лікування препаратом можуть виникнути депресивні симптоми, що може потребувати лікування.

#### *Дерматологічні ефекти.*

Дуже рідко повідомлялося про появу серйозних реакцій з боку шкіри (таких як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз) у пацієнтів, які отримували Ламіфен у таблетках. У разі виникнення прогресуючих висипань на шкірі лікування Ламіфеном в 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 Ламіфен 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 припинення лікування препаратом Ламіфен у таблетках.

Дослідження фармакокінетики разової дози препарату у пацієнтів із захворюваннями печінки показали, що кліренс Ламіфену 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.

#### *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 під час 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 призначають по 1 таблетці 250 мг 1 раз на день.

Тривалість лікування залежить від характеру і тяжкості перебігу захворювання.

#### *Інфекції шкіри.*

Рекомендована тривалість лікування:

- дерматофітія стоп (міжпальцева, підошвна/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.

#### *Інфекції волосистої частини голови.*

Рекомендована тривалість лікування при грибковому ураженні волосистої частини голови – 4 тижні.

Грибкове ураження волосистої частини голови спостерігається переважно у дітей.

#### *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 потрібно змінювати дозу препарату або що у них відмічаються 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.

#### *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 тербінафіну). При цьому відмічалися 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 підтримуючої терапії.

#### **Побічні реакції.**

*Розлади з боку крові та лімфатичної системи:* нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, анемія, панцитопенія;

*розлади з боку імунної системи:* анафілактоїдні реакції (у тому числі набряк Квінке), шкірний і системний червоний вовчак, анафілактична реакція, реакції, подібні до симптомів сироваткової хвороби;

*розлади метаболізму та живлення:* зниження апетиту;

*психічні розлади:* тривога та депресивні симптоми, вторинні до розладів смаку;

*розлади з боку нервової системи:* головний біль, 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), парестезія, гіпестезія, запаморочення, аносмія, включаючи постійну аносмію, гіпосмію;

*розлади з боку органів слуху та рівноваги:* вертиго, туговухість, порушення слуху, шум у вухах;

*розлади з боку органів зору:* затуманення зору, зниження гостроти зору;

*розлади з боку судин:* васкуліт;

*розлади з боку шлунково-кишкового тракту:* шлунково-кишкові симптоми (відчуття переповнення шлунка, диспепсія, нудота, біль у ділянці живота, діарея), панкреатит;

*розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів:* випадки серйозних порушень функції печінки, у тому числі печінкова недостатність, підвищення рівня ферментів печінки, жовтяниця, холестаза і гепатит. 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 препарату був сумнівним;

*розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини:* нетяжкі форми реакції шкіри (висипання, кропив'янка), серйозні шкірні реакції (наприклад мультиформна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, гострий генералізований екзантематозний пустульоз), фоточутливість (наприклад фотодерматоз, реакція фотосенсибілізації та поліморфний фотодерматоз), алопеція, псоріазоподібні висипи або загострення псоріазу, висипання з еозинофілією та системними симптомами, ексфолюативний та бульозний дерматит;

*розлади з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* реакції з боку скелетно-м'язової системи (артралгія, міалгія), рабдоміоліз;

*загальні розлади:* нездужання, втомлюваність, грипоподібні захворювання, пірексія;

*результати лабораторних досліджень:* підвищення креатинфосфокінази крові, зміни протромбінового часу (подовження, скорочення) у пацієнтів, які одночасно приймали варфарин.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30°C. 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.**

ПАТ «Фітофарм».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

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