

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛАМІКОН®
(LAMICON)

Склад:

діюча речовина: terbinafine;

1 таблетка містить тербінафіну гідрохлориду 281 мг (0,281 г) у перерахуванні на тербінафін 100 % безводну речовину 250 мг (0,250 г);

допоміжні речовини: целюлоза мікрочисталична, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А), гідроксипропілметилцелюлоза, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого, або з жовтуватим відтінком кольору, круглої форми з плоскою поверхнею, фаскою та рискою.

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, волосся і нігтів, 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 щодо дерматофітів, пліснявих і деяких диморфних грибів. Активність щодо дріжджових грибів залежно від їхнього виду може бути фунгіцидною або фунгістатичною.

Тербінафін специфічно сприяє ранньому етапу біосинтезу стеринів у клітині гриба. Дія тербінафіну здійснюється шляхом інгібування ферменту скваленоксидази у клітинній мембрані гриба. Це призводить до дефіциту ергостеролу і до внутрішньоклітинного накопичення сквалену, що спричиняє загибель клітини гриба. Цей фермент не 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 Ламікону®, таблетки, у результаті пресистемного метаболізму становить приблизно 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 у плазмі крові (C_{max}) була в середньому на 25 % вища, а площа під фармакокінетичною кривою «концентрація–час» у плазмі крові (AUC) збільшувалася у 2,3 раза. На основі збільшення плазмової AUC може бути розрахований ефективний період напіввиведення (~30 годин). Вживання їжі виявляє помірний вплив на біодоступність тербінафіну (збільшення AUC на менше ніж 20 %), але не настільки, щоб

потребувати корекції дози. Одночасне вживання їжі з високим вмістом жирів уповільнює всмоктування тербінафіну та збільшує біодоступність приблизно на 20 %.

Тербінафін міцно зв'язується з білками плазми крові (99 %). Об'єм розподілу перевищує 2000 л. Він швидко дифундує через дерму та концентрується у ліпофільному роговому шарі.

Тербінафін накопичується у ліпофільному роговому шарі. Тербінафін також виділяється у шкірному салі і таким чином досягає високих концентрацій у волосяних фолікулах, волоссі та шкірі, збагаченій шкірним салом. Також доведено, що тербінафін розподіляється у нігтьові пластинки протягом перших тижнів після початку терапії. Немає достатніх даних щодо того, чи проникає тербінафін через плацентарний бар'єр. Менше ніж 0,2 % прийнятої дози екскретується у грудне молоко. Тербінафін метаболізується швидко і екстенсивно за участю принаймні 7 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 із 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 із порушеннями функції нирок або печінки, що призводить до підвищення рівня тербінафіну в крові.

Біодоступність Ламікону® не залежить від вживання їжі.

Дослідження фармакокінетики разових доз препарату за участю пацієнтів із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв) або з уже існуючими захворюваннями печінки показали, що кліренс тербінафіну 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*.

1. Стригучий лишай (трихофітія гладкої шкіри, трихофітія промежини і дерматофітія стоп), коли локалізація ураження, вираженість або поширеність інфекції зумовлюють доцільність пероральної терапії.

2. Оніхомікоз.

Протипоказання.

Гострі або хронічні захворювання печінки.

Гіперчутливість до тербінафіну або до будь-яких допоміжних речовин препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику тербінафіну

У метаболізмі тербінафіну беруть участь ізоферменти цитохрому P450 (CYP450). Кліренс тербінафіну в плазмі крові може бути підвищений препаратами, що індукують ці ферменти, і може бути знижений препаратами, що інгібують цитохром P450. У разі необхідності супутнього лікування такими препаратами дозування Ламікону® потрібно коригувати відповідним чином.

Інгібітори ферментів

Циметидин знижував кліренс тербінафіну на 30 % та підвищував AUC на 34 %.

Флуконазол (інгібітор CYP3A4 та CYP2C9) збільшував C_{max} і AUC тербінафіну на 52 % і 69 % відповідно. Таке ж збільшення показників може спостерігатися при одночасному застосуванні з тербінафіном препаратів, що пригнічують CYP2C9 і CYP3A4, таких як азольні фунгіциди (кетоконазол), макролідні антибіотики та аміодарон.

Індуктори ферментів

Рифампіцин (індуктор CYP3A4) збільшував кліренс тербінафіну на 100 %. Показники AUC і C_{max} знижувалися на 50 % і 45 % відповідно.

Вплив тербінафіну на фармакокінетику інших лікарських засобів

Субстрати CYP2D6: дослідження *in vitro* та *in vivo* виявили, що тербінафін пригнічує CYP2D6.

Такі результати більше стосуються субстанцій, які переважно метаболізуються за участю цього

ферменту, особливо якщо вони мають вузький терапевтичний діапазон (див. розділ «Особливості застосування»). Це стосується наприклад деяких препаратів таких класів: трициклічні антидепресанти, бета-блокатори, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антиаритмічні препарати (включаючи клас 1А, 1В та 1С) та інгібітори моноаміноксидази типу В (МАО-Іs).

Тербінафін зменшував кліренс дезипраміну на 82 % і збільшував АUC у 5 разів.

У швидких метаболізаторів CYP2D6 тербінафін збільшував коефіцієнт метаболічної взаємодії декстрометорфану/декстрорфану в сечі у середньому в 16–97 разів. Це свідчить про те, що тербінафін уповільнює метаболізм субстратів CYP2D6 у швидких метаболізаторів CYP2D6 («екстенсивних метаболізаторів»), тобто метаболізм у цих пацієнтів максимально відповідає метаболізму у повільних метаболізаторів («слабких метаболізаторів»).

Субстрати інших ферментів CYP450: 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 інших ізоформ системи цитохрому P450 (наприклад, терфенадину, триазоламу або пероральних контрацептивів).

Інші метаболічні шляхи: тербінафін збільшував кліренс циклоспорину на 15 % (зменшення АUC на 13 %).

Можливість взаємодії між тербінафіном та антикоагулянтами, що зазвичай призначають, не вивчалася. Під час досліджень із варфарином жодних взаємодій не спостерігалось.

Під час клінічних досліджень відповідного впливу на фармакокінетику ко-тримоксазолу (триметоприму та сульфаметоксазолу), дигоксину, флуконазолу, феназону, теофіліну або зидовудину не виявлено.

Особливості застосування.

Ламікон[®] для перорального застосування слід застосовувати лише тоді, коли місцеве застосування неможливе.

Функція печінки

Ламікон[®] у таблетках протипоказаний пацієнтам із хронічним або гострим захворюванням печінки. Перед призначенням Ламікону[®] в таблетках необхідно оцінити всі вже існуючі захворювання печінки. Як мінімум слід визначити рівень АЛТ та АСТ для того, щоб отримати вихідні значення для порівняння їх зі значеннями, які будуть отримані під час лікування. У пацієнтів з уже існуючими захворюваннями печінки кліренс тербінафіну може знижуватися приблизно на 50 %.

Гепатотоксичність може зустрічатись у пацієнтів із попереднім захворюванням печінки та без нього, тому рекомендується періодичний моніторинг функції печінки (через 4-6 тижнів лікування). Застосування препарату слід негайно припинити у разі підвищення активності показників функціональних печінкових тестів. У пацієнтів, які приймали тербінафін у таблетках, дуже рідко були зареєстровані випадки тяжкої печінкової недостатності (деякі з них мали летальний наслідок або потребували пересадження печінки). У більшості випадків печінкової недостатності пацієнти мали серйозні основні системні захворювання (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Пацієнтів, які приймають Ламікон[®], слід попередити про те, що потрібно негайно повідомити лікаря про будь-які ознаки або симптоми, що вказують на порушення функції печінки, такі як постійна нудота, втрата апетиту, жовтяниця, блювання, підвищена втомлюваність, правосторонній біль у верхній ділянці живота, темний колір сечі або знебарвлені випорожнення. Пацієнтам із цими симптомами слід припинити застосування тербінафіну перорально, а функцію печінки пацієнта потрібно негайно оцінити.

Реакції гіперчутливості/серйозні шкірні реакції

Дуже рідко повідомляли про появу серйозних реакцій з боку шкіри (наприклад, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром)) у пацієнтів, які отримували тербінафін у таблетках. Як і шкірні реакції та еозинофілія, DRESS-синдром може охоплювати один або більше органів, спричиняючи гепатит, інтерстиціальний нефрит, інтерстиціальний пневмоніт,

міокардит, перикардит. У разі виникнення прогресуючих висипань на шкірі або інших можливих симптомів гіперчутливості лікування Ламіконом[®] у таблетках потрібно припинити.

Червоний вовчак/псоріаз

Ламікон[®] слід з обережністю застосовувати пацієнтам із псоріазом, зі шкірним або системним червоним вовчаком, оскільки надходили повідомлення про випадки загострення цих захворювань.

Гематологічні ефекти

Дуже рідко повідомляли 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 переривання лікування препаратом Ламікон[®] у таблетках.

Ниркова функція

Застосування тербінафіну в таблетках пацієнтам із порушеннями 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.

Взаємодії

Дослідження *in vitro* та *in vivo* виявили, що тербінафін є інгібітором печінкового ферменту CYP2D6. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів, якщо вони одночасно застосовують препарати, які метаболізуються переважно за участю ферменту CYP2D6 (наприклад, трициклічні антидепресанти, бета-блокатори, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антиаритмічні препарати (включаючи клас 1А, 1В та 1С) або інгібітори моноаміноксидази типу В), особливо якщо ці препарати мають вузький терапевтичний діапазон (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження репродуктивної токсичності на тваринах показали, що ризик для плода відсутній, однак контрольовані клінічні дослідження у вагітних жінок не проводились.

Клінічний досвід застосування тербінафіну вагітним жінкам дуже обмежений, тому Ламікон[®] не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків явної необхідності.

Незначна кількість тербінафіну проникає у грудне молоко, тому жінки, які годують груддю, не повинні застосовувати Ламікон[®].

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

Відповідні дослідження не проводилися. Пацієнтам, у яких з'являється запаморочення та порушення зору як небажаний ефект на застосування препарату (див. розділ «Побічні реакції»), слід уникати керування транспортними засобами та роботи з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для перорального застосування. Таблетки потрібно ковтати, запиваючи водою, бажано в один і той же час доби. Таблетки можна приймати незалежно від вживання їжі.

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

Тривалість лікування залежить від характеру і тяжкості перебігу захворювання. Необхідно слідкувати за тим, щоб лікування було проведене протягом належного періоду часу. Неналежна тривалість лікування та/або нерегулярне застосування препарату може призвести до рецидиву інфекції. Слід дотримуватися правил особистої гігієни для попередження реінфекції (з нижньої білизни, шкарпеток, взуття).

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;

- шкірний кандидоз – від 2 до 4 тижнів;
- трихофітія волосистої частини голови – 4 тижні;
- оніхомікоз, спричинений дерматофітами – 6–12 тижнів. Більш тривале лікування може бути потрібне пацієнтам із повільним ростом нігтів.

Інфекції нігтів пальців: у більшості випадків достатньо 6 тижнів лікування.

Інфекції великого пальця ноги: у більшості випадків достатньо 12 тижнів лікування.

У пацієнтів із грибковими інфекціями нігтів клінічний ефект настає зазвичай через кілька місяців після мікологічного лікування. Це пов'язане з відростанням здорового нігтя.

Особливі популяції

Пацієнти із порушеннями функції печінки

Ламікон[®], таблетки, протипоказаний пацієнтам із хронічним або гострим захворюванням печінки.

Пацієнти із порушеннями функції нирок

Застосування Ламікону[®] в таблетках пацієнтам із порушеннями функції нирок не було належним чином вивчено, тому не рекомендується цій групі хворих.

Пацієнти літнього віку

Доказів того, що пацієнти літнього віку вимагають застосування доз препарату, які відрізняються від таких у пацієнтів молодшого віку, немає. У цій віковій групі при застосуванні препарату слід взяти до уваги можливість порушень функції печінки або нирок.

Процедура у разі пропуску прийому дози

Якщо пацієнт забув прийняти чергову дозу препарату, наступну дозу слід прийняти якомога швидше, як тільки він про це згадає. Однак, враховуючи фармакокінетичні властивості тербінафіну, пропущену дозу не слід приймати, якщо інтервал між прийомом пропущеної дози і прийомом наступної дози становить менше 4 годин.

Діти.

Дані щодо застосування тербінафіну 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, насамперед за допомогою активованого вугілля, та у разі необхідності – застосування симптоматичної підтримувальної терапії.

Побічні реакції.

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

<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>	
Нечасто	Анемія
Дуже рідко	Нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія
<i>З боку імунної системи</i>	
Дуже рідко	Анафілактоїдні реакції (у тому числі набряк Квінке), прогресування та загострення шкірного і системного червоного вовчака
Частота невідома	Анафілактична реакція; реакції, подібні до симптомів

	сироваткової хвороби (у т.ч. висипання, свербіж, кропив'янка, набряк, артралгія, гарячка та набряк лімфовузлів)
<i>Розлади метаболізму та живлення</i>	
Дуже часто	Втрата апетиту
Нечасто	Втрата маси тіла (внаслідок дисгевзії). Повідомляли про тяжкі окремі випадки зменшення вживання їжі, що призводило до значної втрати маси тіла
<i>Психічні розлади</i>	
Часто	Депресія
Нечасто	Неспокій
<i>З боку нервової системи</i>	
Дуже часто	Головний біль
Часто	Запаморочення, дисгевзія аж до втрати смаку. Порушення відчуття смаку, у тому числі втрата смаку, що зазвичай відновлюються після припинення прийому препарату
Нечасто	Парестезія, гіпестезія
Дуже рідко	Стійка дисгевзія
Частота невідома	Гіпосмія, аносмія, включаючи постійну аносмію
<i>З боку органів зору</i>	
Часто	Порушення зору
Частота невідома	Нечіткий зір, зниження гостроти зору
<i>З боку органів слуху та рівноваги</i>	
Нечасто	Шум у вухах
Частота невідома	Туговухість
<i>З боку судин</i>	
Частота невідома	Васкуліт
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	
Дуже часто	Відчуття переповнення шлунка, диспепсія, нудота, помірний біль у ділянці живота, діарея
Частота невідома	Панкреатит
<i>З боку печінки та жовчовивідних шляхів</i>	
Рідко	Печінкова недостатність, підвищення рівня ферментів печінки, жовтяниця, холестази і гепатит (включаючи випадки печінкової

	недостатності з летальним наслідком або випадки, що потребували пересадження печінки; див. розділ «Особливості застосування»)
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	
Дуже часто	Висипання, кропив'янка
Нечасто	Фоточутливість
Дуже рідко	Алопеція, псоріазоподібні висипання або загострення псоріазу, токсикодермія, ексфолюативний та бульозний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, синдром Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз), гострий генералізований екзантематозний пустульоз)
Частота невідома	Медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами
<i>З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини</i>	
Дуже часто	Артралгія, міалгія
Частота невідома	Рабдоміоліз, підвищення рівня креатинфосфокінази
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>	
Часто	Виснаженість
Нечасто	Гарячка
Частота невідома	Грипоподібні захворювання

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

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

Несумісність. Невідома.

Упаковка. По 7 таблеток у блістері. По 2 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

Дата останнього перегляду. 21.11.2019.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ЛАМИКОН
(LAMICON)

Состав:

действующее вещество: terbinafine;

1 таблетка содержит тербинафина гидрохлорида 281 мг (0,281 г) в пересчете на тербинафин 100 % безводное вещество 250 мг (0,250 г);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия крахмалгликолят (тип А), гидроксипропилметилцеллюлоза, магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого или почти белого, или с желтоватым оттенком цвета, круглой формы с плоской поверхностью, фаской и риской.

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

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Тербинафин является аллиламином, который имеет широкий спектр противогрибкового действия в отношении 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 относительно дрожжевых грибов в зависимости от их вида может быть фунгицидной или фунгистатической.

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

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

Фармакокинетика.

После перорального приема тербинафин хорошо всасывается (> 70 %); абсолютная биодоступность тербинафина, входящего в состав Ламикона, таблетки, в результате пресистемного метаболизма составляет около 50 %. Разовая пероральная доза 250 мг тербинафина показала среднее значение пиковых 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 в плазме крови (C_{max}) была в среднем на 25 %

выше, а площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» (AUC) в плазме крови увеличивалась в 2,3 раза. На основании увеличения плазменной AUC может быть рассчитан эффективный период полувыведения (~30 часов). Прием пищи оказывает умеренное влияние на биодоступность тербинафина (увеличение AUC на менее чем 20 %), но не настолько, чтобы требовать 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 пластинки в течение первых недель после начала терапии. Нет достаточных данных о том, проникает ли тербинафин через плацентарный барьер. Менее 0,2 % принятой дозы экскретируется в грудное молоко. Тербинафин метаболизируется быстро и экстенсивно с участием по крайней мере 7 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 препарата 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 нарушениями функции почек или печени, что приводит к повышению уровня тербинафина в крови.

Биодоступность Ламикона не зависит от приема пищи.

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

Клинические характеристики.

Показания.

Грибковые инфекции кожи и ногтей, вызванные *Trichophyton* (например, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* и *Epidermophyton floccosum*.

1. Стригущий лишай (трихофития гладкой кожи, трихофития промежности и дерматофития стоп), когда локализация поражения, выраженность или распространенность инфекции обуславливают целесообразность пероральной терапии.
2. Онихомикоз.

Противопоказания.

Острые или хронические заболевания печени.

Гиперчувствительность к тербинафину или к каким-либо вспомогательным веществам препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику тербинафина

В метаболизме тербинафина принимают участие изоферменты цитохрома P450 (CYP450). Клиренс тербинафина в плазме крови может быть повышен препаратами, индуцирующими эти ферменты, и может быть снижен препаратами, которые ингибируют цитохром P450. В случае необходимости сопутствующего лечения такими препаратами дозу Ламикона нужно корректировать соответствующим образом.

Ингибиторы ферментов

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

Флуконазол (ингибитор CYP3A4 и CYP2C9) увеличивал C_{max} и AUC тербинафина на 52 % и

69 % соответственно. Такое же увеличение показателей может наблюдаться при одновременном применении с тербинафином препаратов, угнетающих CYP2C9 и CYP3A4, таких как азольные фунгициды (кетоназол), макролидные антибиотики и амиодарон.

Индукторы ферментов

Рифампицин (индуктор CYP3A4) увеличивал клиренс тербинафина на 100 %. Показатели AUC и C_{\max} снижались на 50 % и 45 % соответственно.

Влияние тербинафина на фармакокинетику других лекарственных средств

Субстраты CYP2D6: исследования *in vitro* и *in vivo* выявили, что тербинафин угнетает 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 таких классов: трициклические антидепрессанты, бета-блокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антиаритмические препараты (включая класс 1A, 1B и 1C) и ингибиторы моноаминоксидазы типа B (MAO-Is).

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

У 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 у быстрых метаболизаторов CYP2D6 («экстенсивных метаболизаторов»), то есть метаболизм у этих пациентов максимально отвечает метаболизму у медленных метаболизаторов («слабых метаболизаторов»).

Субстраты других ферментов CYP450: результаты исследований, проведенных *in vitro* с участием здоровых добровольцев, показывают, что тербинафин обладает незначительным потенциалом для угнетения или усиления клиренса препаратов, метаболизирующихся с участием 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 исследований с варфарином никаких взаимодействий не наблюдалось.

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

Особенности применения.

Ламикон для перорального применения следует применять только тогда, когда местное применение невозможно.

Функция печени

Ламикон в таблетках противопоказан пациентам с хроническим или острым заболеванием печени. Перед назначением Ламикона в таблетках необходимо оценить все уже существующие заболевания печени. Как минимум, необходимо определить уровень АЛТ и АСТ для того, чтобы получить исходные значения и сравнить их со значениями, которые будут получены во время лечения. У пациентов с уже существующими заболеваниями печени клиренс тербинафина может снижаться приблизительно на 50 %.

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 следует немедленно прекратить в случае повышения активности показателей функциональных печеночных тестов. У пациентов, принимавших тербинафин в таблетках, очень редко были зарегистрированы случаи тяжелой печеночной недостаточности (некоторые из них имели летальный исход или нуждались в пересадке печени). В большинстве случаев печеночной недостаточности пациенты имели серьезные основные системные заболевания (см. разделы «Противопоказания» и «Побочные реакции»).

Пациентов, принимающих Ламикон, следует предупредить о том, что нужно немедленно сообщить врачу о любых признаках или симптомах, указывающих на нарушение функции печени, таких как постоянная тошнота, потеря аппетита, желтуха, рвота, повышенная утомляемость, правосторонняя боль в верхней части живота, темный цвет мочи или обесцвеченные испражнения. Пациентам с этими симптомами следует прекратить применение тербинафина перорально, а функцию печени пациента нужно немедленно оценить.

Реакции гиперчувствительности/серьезные кожные реакции

Очень редко сообщали 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 тербинафин в таблетках. Как и кожные реакции и эозинофилия, DRESS-синдром может охватывать 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 Ламиконом в таблетках следует прекратить.

Красная волчанка/псориаз

Ламикон следует с осторожностью применять пациентам с псориазом, кожной или системной красной волчанкой, поскольку поступали сообщения о случаях обострения этих заболеваний.

Гематологические эффекты

Очень редко сообщали о патологических изменениях со стороны крови (нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения) у пациентов, получавших тербинафин в таблетках. Необходимо оценить причину возникновения любых патологических изменений со стороны крови у пациентов и рассмотреть вопрос о возможном изменении режима лечения, в том числе прекращении лечения препаратом Ламикон в таблетках.

Почечная функция.

Применение тербинафина в таблетках пациентам с нарушениями 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* выявили, 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 IA, IB и IC) или ингибиторы моноаминоксидазы типа B), особенно если эти препараты имеют узкий терапевтический диапазон (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Применение в период беременности или кормления грудью.

Исследования репродуктивной токсичности на животных показали, что риск для плода отсутствует, однако контролируемые клинические исследования у беременных женщин не проводились.

Клинический опыт применения тербинафина беременным женщинам очень ограничен, поэтому Ламикон не следует применять в период беременности, кроме случаев явной необходимости.

Незначительное количество тербинафина проникает в грудное молоко, поэтому женщины, кормящие грудью, не должны применять Ламикон.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими 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 механизмами.

Способ применения и дозы.

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

Взрослым назначать по 1 таблетке 250 мг 1 раз в сутки.

Продолжительность лечения зависит от характера и тяжести течения заболевания. Необходимо следить за тем, чтобы лечение было проведено в течение надлежащего периода времени. Ненадлежащая длительность лечения и/или нерегулярное применение препарата может привести к рецидиву инфекции. Следует придерживаться правил личной гигиены для предупреждения реинфекции (с нижнего белья, носков, обуви).

Инфекции кожи

Рекомендуемая продолжительность лечения:

- дерматофития стоп (межпальцевая, подошвенная/типа «мокасины») – 2–6 недель;
- трихофития гладкой кожи – 4 недели;
- трихофития промежности – от 2 до 4 недель;
- кожный кандидоз – от 2 до 4 недель;
- трихофития волосистой части головы – 4 недели;
- онихомикоз, вызванный дерматофитами – 6–12 недель. Более длительное лечение может быть необходимо пациентам с медленным ростом ногтей.

Инфекции ногтей пальцев: в большинстве случаев достаточно 6 недель лечения.

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

У пациентов с грибковыми инфекциями ногтей клинический эффект наступает обычно через несколько месяцев после микологического лечения. Это связано с отрастанием здорового ногтя.

Особые популяции

Пациенты с нарушениями функции печени

Ламикон, таблетки, противопоказан пациентам с хроническим или острым заболеванием печени.

Пациенты с нарушениями функции почек

Применение Ламикона в таблетках пациентам с нарушениями функции почек не было должным образом изучено, поэтому не рекомендуется этой группе больных.

Пациенты пожилого возраста

Доказательств того, что пациенты пожилого возраста нуждаются в применении доз препарата, отличающихся от таковых у пациентов более молодого возраста, нет. В этой возрастной группе при применении препарата следует учитывать возможность нарушений функции печени или почек.

Процедура в случае пропуска приема дозы

Если пациент забыл принять очередную дозу препарата, следующую дозу следует принять как можно быстрее, как только он об этом вспомнит. Однако, учитывая фармакокинетические свойства тербинафина, пропущенную дозу не следует принимать, если интервал между приемом пропущенной дозы и приемом следующей дозы составляет менее 4 часов.

Дети.

Данные о применении тербинафина детям 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, рекомендуемое в случае передозировки, включает выведение препарата, в первую очередь с помощью активированного угля, и при необходимости – применение симптоматической поддерживающей терапии.

Побочные реакции.

Для оценки частоты возникновения различных побочных реакций использована такая классификация: 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 ($< 1/10000$); частота неизвестна (нельзя установить на основании имеющихся данных).

<i>Со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Нечасто	Анемия
Очень редко	Нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения
<i>Со стороны иммунной системы</i>	
Очень редко	Анафилактоидные реакции (в том числе отек Квинке), прогрессирование и обострение кожной и системной красной волчанки
Частота неизвестна	Анафилактическая реакция; реакции, подобные симптомам сывороточной болезни (в т.ч. сыпь, зуд, крапивница, отек, артралгия, лихорадка и отек лимфоузлов)
<i>Расстройства метаболизма и питания</i>	
Очень часто	Потеря аппетита
Нечасто	Потеря массы тела (вследствие дисгевзии). Сообщали о тяжелых отдельных случаях уменьшения употребления пищи, что приводило к значительной потере массы тела
<i>Психические расстройства</i>	
Часто	Депрессия
Нечасто	Беспокойство
<i>Со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Головная боль
Часто	Головокружение, дисгевзия вплоть до потери вкуса. Нарушение ощущения вкуса, в том числе потеря вкуса, которые обычно восстанавливаются после прекращения приема препарата
Нечасто	Парестезия, гипестезия
Очень редко	Стойкая дисгевзия
Частота неизвестна	Гипосмия, anosmia, включая постоянную anosmiю
<i>Со стороны органов зрения</i>	
Часто	Нарушения зрения

Частота неизвестна	Нечеткое зрение, снижение остроты зрения
<i>Со стороны органов слуха и равновесия</i>	
Нечасто	Шум в ушах
Частота неизвестна	Тугоухость
<i>Со стороны сосудов</i>	
Частота неизвестна	Васкулит
<i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Очень часто	Ощущение переполнения желудка, диспепсия, тошнота, умеренная боль в области живота, диарея
Частота неизвестна	Панкреатит
<i>Со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Редко	Печеночная недостаточность, повышение уровня ферментов печени, желтуха, холестаза и гепатит (включая случаи печеночной недостаточности с летальным исходом или случаи, требующие пересадки печени; см. раздел «Особенности применения»)
<i>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	
Очень часто	Сыпь, крапивница
Нечасто	Фоточувствительность
Очень редко	Алоpecia, 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	Медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными симптомами
<i>Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани</i>	
Очень часто	Артралгия, миалгия
Частота неизвестна	Рабдомиолиз, повышение уровня креатинфосфокиназы.
<i>Общие расстройства и реакции в месте введения</i>	
Часто	Истощение
Нечасто	Лихорадка
Частота неизвестна	Гриппоподобные заболевания

Срок годности. 3 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

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

Несовместимость. Неизвестна.

Упаковка. По 7 таблеток в блистере. По 2 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.
Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Дата последнего пересмотра. 21.11.2019.