

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 мікрокристалічна, 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, круглі форми з плоскою поверхнею, фаскою та рискою.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові препарати для системного застосування.

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 проявляє 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 не належить до системи цитохрому Р450.

При застосуванні внутрішньо препарат накопичується у шкірі в концентраціях, що забезпечують фунгіцидну дію препарату.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування тербінафін добре всмоктується (>70 %); абсолютна біодоступність тербінафіну, що входить до складу Ламікону® в таблетках, у 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 раза. 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 волосяних фолікулах, волоссі та шкірі, збагаченій шкірним салом. Також доведено, що тербінафін розподіляється у нігтьові пластинки впродовж перших тижнів після початку терапії. Тербінафін метаболізується швидко і екстенсивно за участю принаймні 7 ізоферментів СYP з істотним внеском з боку СYP2C9, СYP1A2, СYP3A4, СYP2C8 і СYP2C19. 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 функцій нирок або печінки, що призводить до підвищення рівнів тербінафіну в крові.

Біодоступність тербінафіну не залежить від прийому їжі.

Дослідження фармакокінетики разових доз препарату за участю пацієнтів із порушенням 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.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на тербінафін.

Кліренс тербінафіну в плазмі крові може бути підвищений препаратами, що індукують метаболізм, і може бути знижений препаратами, що інгібують цитохром P450. У разі необхідності супутнього лікування такими препаратами дозування Ламікону® 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 у зв'язку з гальмуванням 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 деякі випадки порушення менструального циклу (міжменструальна кровотеча і нерегулярний менструальний цикл) у пацієнок, які приймали тербінафін одночасно з пероральними контрацептивами, хоча частота цих порушень залишається у межах частоти побічних реакцій у пацієнтів, які застосовують 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 зворотнього 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/декстрорфану 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 (INR) та/або протромбінового часу.

Особливості застосування.

Функція печінки.

Ламікон® у таблетках не рекомендується застосовувати пацієнтам із хронічним або активним захворюванням печінки. Перед призначенням Ламікону® в таблетках необхідно оцінити всі вже існуючі захворювання печінки.

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 Ламікон® у таблетках слід негайно припинити в 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 пересадки печінки). У більшості випадків печінкової недостатності пацієнти мали серйозні основні системні захворювання, а причинно-наслідковий зв'язок з прийомом тербінафіну в таблетках був сумнівним.

Пацієнтів, які приймають Ламікон®, слід попередити про те, що потрібно негайно повідомити лікаря про будь-які ознаки або симптоми, що вказують на порушення функцій печінки, такі як свербіж, неясна постійна нудота, зниження апетиту, анорексія, жовтяниця, блювання, підвищена стомлюваність, правосторонні болі у верхній ділянці живота, темний колір сечі або знебарвлені випорожнення. Пацієнтам з цими симптомами слід 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, застосування препарату слід припинити.

Депресивні симптоми.

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

Дерматологічні ефекти.

Дуже рідко повідомлялося про появу серйозних реакцій з боку шкіри (наприклад, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз) у пацієнтів, які отримували тербінафін у таблетках. У разі виникнення прогресуючих висипань на шкірі лікування Ламіконом® у таблетках потрібно припинити. Ламікон® 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 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 припинення лікування препаратом Ламікон® у таблетках. Дослідження фармакокінетики разової дози препарату у пацієнтів із захворюваннями печінки показали, що кліренс тербінафіну може бути скорочений приблизно на 50 %.

Ниркова функція.

Застосування тербінафіну в таблетках пацієнтам із 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.

Ламікон® слід застосовувати з обережністю пацієнтам із червоним вовчаком, оскільки надходили повідомлення про дуже рідкісні випадки загострення червоного вовчака при застосуванні тербінафіну.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Проведені на тваринах дослідження щодо токсичного впливу тербінафіну на плід та фертильність не виявили небажаних явищ.

Клінічний досвід застосування тербінафіну вагітним жінкам дуже обмежений, тому Ламікон® не слід застосовувати в період 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 Ламіконом®.

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

Даних про вплив тербінафіну на здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами немає. Пацієнтам, у яких з'являється запаморочення як небажаний ефект на застосування препарату, слід уникати керування транспортними засобами та роботи з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для перорального застосування.

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

Тривалість лікування залежить від характеру і тяжкості перебігу захворювання.

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.

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 можуть тривати у пацієнтів із 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 упродовж 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 функцій печінки.

Ламікон® у таблетках не рекомендується застосовувати пацієнтам із хронічним або активним захворюванням печінки.

Пацієнти з порушенням функцій нирок.

Застосування Ламікону® в таблетках пацієнтам із порушенням функцій нирок не було належним чином вивчено і тому не рекомендується цій групі хворих.

Діти.

Дані щодо безпеки перорального застосування тербінафіну дітям, отримані під час дослідження постмаркетингового застосування, показали, що профіль небажаних явищ у дітей подібний до такого у дорослих. Доказів появи будь-яких нових, незвичних або серйозніших реакцій, ніж ті, які були відзначені серед дорослих пацієнтів, немає. На даний час дані щодо застосування препарату дітям обмежені, тому його застосування не рекомендується цій віковій категорії пацієнтів.

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 функцій печінки або нирок.

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, в першу чергу, за допомогою активованого вугілля та у разі необхідності застосування симптоматичної підтримуючої терапії.

Побічні реакції.

Ламікон® добре переноситься. Побічні дії зазвичай слабко і помірно виражені і мають скороминущий характер.

З боку системи крові та лімфатичної системи: нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, анемія, панцитопенія.

З боку імунної системи: анафілактоїдні реакції (у тому числі набряк Квінке), шкірний та системний червоний вовчак, анафілактичні реакції, реакції, подібні до симптомів сироваткової хвороби, алергічні реакції, включаючи анафілаксію.

З боку метаболізму та харчування: зниження апетиту.

З боку психіки: тривожність та депресивні симптоми, вторинні до розладів смаку.

З боку нервової системи: головний біль, порушення відчуття смаку, у тому числі втрата смаку, що зазвичай відновлюється через кілька тижнів після припинення прийому препарату; повідомлялося про тривале порушення смаку, що іноді призводить до зниження споживання їжі та значної втрати маси тіла; запаморочення, парестезія, гіпестезія, аносмія, включаючи постійну аносмію, гіпосмія.

З боку органів зору: затуманення зору, зниження гостроти зору.

З боку органів слуху та рівноваги: вертіго, туговухість, порушення слуху, шум у вухах.

З боку судин: васкуліт.

З боку шлунково-кишкового тракту: шлунково-кишкові симптоми (відчуття переповнення шлунка, диспепсія, нудота, біль у ділянці живота, діарея), панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: випадки серйозних порушень функцій печінки, у тому числі печінкова недостатність, підвищення рівня печінкових ферментів, холестаза, жовтяниця, гепатит. Якщо розвивається порушення функцій печінки, лікування Ламіконом® необхідно припинити. Також надходили повідомлення про тяжку 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 із прийомом тербінафіну був сумнівний.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нетяжкі форми реакції шкіри (висипання, кропив'янка), серйозні шкірні реакції (наприклад, мультиформна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, гострий генералізований екзантематозний пустульоз), фоточутливість (наприклад, фотодерматоз, реакції фотосенсибілізації та поліморфний фотодерматоз), алопеція, псоріазоподібні висипання або загострення псоріазу, висипання з еозинофілією та системними симптомами, ексфолюативний та бульозний дерматит. Лікування Ламіконом® необхідно припинити, якщо на шкірі спостерігаються висипання прогресуючого характеру.

З боку опорно-рухової системи: реакції з боку скелетно-м'язової системи (артралгія, міалгія), рабдоміоліз.

Загальні розлади: нездужання, втомлюваність, грипоподібні захворювання, лихоманка.

Дослідження: підвищення рівня креатинфосфокінази крові, зміни протромбінового часу (подовження, скорочення) у пацієнтів, які одночасно приймали варфарин.

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 в 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.