8664 -2017

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛАМИЗИЛ®

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от «25» 03 2022 г. № 397

Ламизил, 250 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Качественный и количественный состав

Каждая таблетка содержит тербинафина гидрохлорид 281,25 мг, в пересчете на тербинафин 250 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки 250 мг.

Таблетки круглые, двояковыпуклые, цвета от белого до белого с желтым оттенком, с гладкой или слегка шероховатой поверхностью, со скошенным краем, с риской с одной стороны и надписью LAMISIL 250 (по кругу) - с другой стороны таблетки.
Риска позволяет разделить таблетку на дозы для детей в соответствии с массой тела (см. 4.2. Режим дозирования и способ применения).

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- Онихомикоз (грибковая инфекция ногтей), вызванный дерматофитами (нитчатые грибы).

- Микозы кожи и волосистой части головы, вызванные дерматофитами, такими как *Trichophyton* (напр.: *T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. tonsurans, T. violaceum*), *Microsporum canis* и *Epidermophyton floccosum*.

- Ламизил таблетки следует принимать только в случае тяжелых инфекций, вызванных дерматофитами (лечение трихофитии гладкой кожи, промежности, дерматофитии стоп и дерматомикоза волосистой части головы) и дрожжевых инфекций кожи, вызванных грибами рода *Candida* (например, *Candida albicans*), в тех случаях, когда локализация поражения, выраженность и распространенность инфекции обусловливают целесообразность пероральной терапии.

Примечание. В отличие от Ламизила для местного применения, Ламизил для приема внутрь неэффективен при лечении разноцветного лишая.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Препарат принимают внутрь, запивая водой, желательно в одно и то же время вне зависимости от приема пищи. Продолжительность лечения зависит от характера и тяжести течения заболевания.

Следует точно установить необходимую длительность терапии, поскольку недостаточная продолжительность лечения и/или нерегулярное использование препарата могут привести к рецидиву инфекции.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Министерство здравоохранения
Республики Беларусь

Взрослые: 250 мг (1 таблетка) 1 раз в день.

Подростки с массой тела более 40 кг (обычно в возрасте ≥ 12 лет): 250 мг (1 таблетка) 1 раз в день.

Дети с массой тела 20 - 40 кг (5 – 12 лет): 125 мг (½ таблетки) 1 раз в день.

Дети с массой тела < 20 кг: данные контролируемых исследований по данной возрастной группе пациентов очень ограничены, в связи с чем препарат должен применяться только при отсутствии терапевтической альтернативы и в случае, когда потенциальная польза от применения лекарственного препарата превышает возможные риски. Препарат Ламизил в дозировке 250 мг не рекомендуется применять в данной педиатрической группе в связи с невозможностью дозирования.

Данные по применению препарата у детей до 2-х лет отсутствуют, в связи с чем его не рекомендуется применять у данной возрастной группы пациентов.

Если очередная доза Ламизила пропущена, пациенту следует принять ее сразу, как только он вспомнит, но не позднее, чем за 4 часа до приема следующей дозы. В противном случае, необходимо дождаться приема следующей дозы и принять ее по расписанию. Не следует принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенный прием.

Рекомендуемая продолжительность лечения:

Инфекции кожи

- дерматомикоз стоп (межпальцевый, подошвенный или по типу носков): 2-6 недель;
- трихофития гладкой кожи, промежности: 2-4 недели;
- кандидоз кожи: 2-4 недели.

Полное исчезновение проявлений инфекции и жалоб, связанных с ней, может наступить только через несколько недель после микологического излечения.

Инфекции волосистой части головы

Рекомендуемая продолжительность лечения:

- грибковое поражение волосистой части головы - 4 недели.

Грибковое поражение волосистой части головы наблюдается преимущественно у детей.

Онихомикоз

Продолжительность эффективного лечения для большинства пациентов - от 6 до 12 недель.

Онихомикоз ногтей на руках

6 недель терапии.

Онихомикоз ногтей на ногах

В большинстве случаев требуется 12 недель терапии. Некоторым пациентам, у которых снижена скорость роста ногтей, может потребоваться более длительное лечение.

При грибковых инфекциях ногтей оптимальный клинический эффект наблюдается через несколько месяцев после микологического излечения и прекращения терапии. Это определяется тем периодом времени, который необходим для отрастания здорового ногтя.

Дополнительная информация для особых групп пациентов

Пациентам с нарушениями функции печени

Таблетки Ламизил противопоказаны пациентам с хроническими или острыми заболеваниями печени.

Пациентам с нарушениями функции почек

Применение таблеток Ламизил не достаточно изучено у пациентов с нарушениями функции почек, поэтому препарат не рекомендуется применять у данной группы пациентов.

Пожилые пациенты

Нет оснований предполагать, что для лиц пожилого возраста (65 лет и старше) требуется изменять дозирование препарата или что у них отмечаются побочные реакции, отличающиеся от таковых у пациентов более молодого возраста.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

В случае применения препарата в этой возрастной группе следует учитывать возможность сопутствующего нарушения функции печени или почек.

Общие рекомендации:

Для предотвращения повторного заражения необходимо хорошее соблюдение общей гигиены (нижнее белье, носки, обувь и др.).

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к тербинафину или к вспомогательным компонентам препарата.
Хронические или острые заболевания печени.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Функция печени

Ламизил противопоказан пациентам с хроническим или острым поражением печени. Перед назначением Ламизила необходимо провести функциональные пробы печени, т.к. гепатотоксичность может встречаться у пациентов с заболеванием печени и без него, для того чтобы оценить любые ранее существовавшие заболевания печени. Поэтому рекомендуется периодический контроль (после 4-6 недель лечения) функциональных проб печени. Прием Ламизила следует немедленно прекратить при повышении уровня печеночных проб. Клиренс тербинафина может быть снижен примерно на 50% у пациентов с уже существующим заболеванием печени.

В очень редких случаях у пациентов, получавших таблетки Ламизил, наблюдалась тяжелая печеночная недостаточность (в некоторых случаях с летальным исходом или необходимостью трансплантации печени). В большинстве случаев развития печеночной недостаточности пациенты уже имели серьезные нарушения функции печени. Пациенты, принимающие таблетки Ламизил, должны быть предупреждены о необходимости немедленно сообщать врачу о любых признаках необъяснимой упорной тошноты, снижения аппетита, усталости, рвоты, боли в правой верхней части живота, желтухи, темной мочи или светлого стула. Пациенты с этими симптомами должны прекратить прием Ламизила, и у них необходимо немедленно проверить функцию печени.

Дерматологические реакции

В очень редких случаях у пациентов, принимавших таблетки Ламизил, наблюдались серьезные кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами). В случае возникновения прогрессирующих высыпаний на коже лечение Ламизилом должно быть прекращено.

НД РБ
8664 - 2017

Необходима осторожность при применении тербинафина у пациентов с псориазом или красной волчанкой, поскольку имелись постмаркетинговые сообщения о возникновении и обострении псориаза, кожной и системной красной волчанки.

Гематологические реакции

У пациентов, принимавших таблетки Ламизил, были зарегистрированы очень редкие случаи патологического изменения состава крови (нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения). В случае любого патологического изменения крови у пациентов, принимавших Ламизил, следует рекомендовать возможное изменение медикаментозного лечения, включая прекращение приема Ламизила.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Функция почек

У пациентов со сниженной функцией почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин или уровень креатинина сыворотки крови превышает 300 мкмоль/л) применение Ламизила недостаточно изучено, поэтому таким пациентам не рекомендуется применять Ламизил.

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* обнаружено, что тербинафин подавляет активность фермента CYP2D6. Это имеет клиническое значение для препаратов, которые преимущественно метаболизируются CYP2D6, особенно если они имеют узкое терапевтическое окно, например некоторые препараты из следующих классов: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы МАО типа В, антиаритмические препараты (в том числе класс 1А, 1В и 1С), а также блокаторы бета - рецепторов.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на тербинафин

Клиренс тербинафина в плазме может быть повышен препаратами, индуцирующими метаболизм, и может быть снижен препаратами, ингибирующими цитохром Р450. В случае необходимости сопутствующего лечения такими препаратами может потребоваться коррекция дозирования Ламизила.

Зарегистрированы спонтанные сообщения об увеличении или уменьшении протромбинового времени у пациентов, принимающих тербинафин и варфарин одновременно. Однако причинно-следственная связь между употреблением препарата Ламизил и наблюдаемыми изменениями не гарантируется.

Лекарственные препараты, которые могут усилить действие тербинафина или увеличить его концентрации в плазме

Циметидин снижает клиренс тербинафина на 33% и увеличивает AUC на 34%.

Флуконазол повышает C_{max} и AUC тербинафина на 52% и 69% соответственно из-за ингибирования ферментов CYP2C9 и CYP3A4. Подобное увеличение экспозиции может произойти, если другие препараты, которые ингибируют одновременно CYP2C9 и CYP3A4, такие как кетоконазол и амиодарон, назначаются одновременно с тербинафином.

Лекарственные препараты, которые могут снизить действие тербинафина или уменьшить его концентрации в плазме

Рифампицин увеличивает клиренс тербинафина на 100 %, AUC и C_{max} уменьшаются до 50% и 55% от контроля соответственно.

Влияние тербинафина на другие лекарственные препараты

Результаты исследований, проведенных *in vitro* и на здоровых добровольцах, показывают, что тербинафин обладает незначительным потенциалом для подавления или усиления клиренса препаратов, метаболизирующихся с участием цитохрома Р450 (например: терфенадина, триазолама, толбутамида или пероральных контрацептивов), за исключением тех препаратов, которые метаболизируются с участием CYP2D6. Тербинафин не влияет на клиренс антипирина или дигоксина.

СОГЛАСОВАНО
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

Тербинафин не оказывает влияния на фармакокинетику флуконазола. Не было отмечено также клинически значимых взаимодействий между тербинафином и котримоксазолом (триметопримом и сульфаметоксазолом), зидовудином или теофиллином.

У пациенток, одновременно принимавших Ламизил и пероральные контрацептивы, в некоторых случаях отмечалась нерегулярность менструального цикла, хотя частота этих нарушений оставалась в пределах величины, наблюдавшейся при изолированном применении оральных контрацептивов.

Тербинафин может усилить действие или увеличить концентрации в плазме следующих лекарственных препаратов:

кофеин - тербинафин уменьшает клиренс кофеина, который вводился внутривенно, на 19%.

Препараты, преимущественно метаболизируемые CYP2D6

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было обнаружено, что тербинафин подавляет CYP2D6-опосредованный метаболизм. Эти данные могут быть клинически важными для препаратов, метаболизируемых этим ферментом, таких как трициклические антидепрессанты, бета-блокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антиаритмические препараты (включая класс 1A, 1B и 1C) и ингибиторы МАО типа B, особенно если такой препарат имеет малый диапазон терапевтической концентрации.

Тербинафин уменьшает клиренс дезипрамина на 82% и увеличивает в 5 раз AUC.

В исследованиях у здоровых людей – быстрых метаболизаторов декстрометорфана (противокашлевое лекарство и маркёрный субстрат CYP2D6), тербинафин увеличивает метаболический коэффициент декстрометорфана/декстрорфана в моче в среднем в 16 - 97 раз. Таким образом, тербинафин может превращать быстрых метаболизаторов CYP2D6 в медленных.

Тербинафин может снизить действие или концентрации в плазме следующих лекарственных препаратов: тербинафин увеличивает клиренс циклоспорина на 15% и уменьшает AUC на 13%.

Сообщалось о редких случаях изменения МНО и/или протромбинового времени у пациентов, получавших тербинафин одновременно с варфамином.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

Какая-либо значимая информация о влиянии на фертильность при клиническом применении препарата отсутствует. Результаты исследований фетотоксичности и репродуктивной функции у крыс свидетельствуют об отсутствии какого-либо вредного воздействия.

Беременность и лактация

Клинический опыт применения тербинафина у беременных ограничен, поэтому во время беременности препарат можно применять только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

НД РБ
8664 -2017

Тербинафин проникает в грудное молоко, поэтому при необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания на период лечения.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Республики Беларусь

Исследований влияния таблеток Ламизил на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились. При развитии головокружения на фоне приема препарата Ламизил пациентам не следует управлять транспортным средством или работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Побочные реакции по данным клинических исследований и постмаркетингового применения представлены согласно классификации MedDRA. Частота побочных реакций классифицирована следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, <1/10); нечасто (≥ 1/1000, <1/100); редко (≥ 1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), включая единичные сообщения; постмаркетинговые спонтанные сообщения - частота неизвестна.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – анемия; очень редко - нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактоидные реакции (включая ангионевротический отек), кожная и системная красная волчанка; частота неизвестна – анафилактические реакции, реакции типа сывороточной болезни.

Психические нарушения: часто – депрессия; нечасто – тревога.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – дисгевзия (нарушение ощущения вкуса), включая потерю вкусовых ощущений (обычно проходят в течение нескольких недель после прекращения применения препарата, сообщалось об отдельных случаях длительного снижения вкусовых ощущений), головокружение.

Нечасто – парестезия и гипестезия.

Частота неизвестна – аносмия, в том числе постоянная аносмия, гипосмия.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – ослабление зрения; частота неизвестна – снижение остроты зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто – шум в ушах; частота неизвестна – гипоакузия, нарушение слуха.

Нарушения со стороны сердца и сосудов: частота неизвестна – васкулит.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – ощущение переполнения желудка, снижение аппетита, диспепсия, тошнота, легкая боль в животе, диарея; частота неизвестна – панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – печеночная недостаточность, гепатит, желтуха, холестаз, повышение уровня ферментов печени (см. «Меры предосторожности»).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь, крапивница; нечасто – реакции фоточувствительности; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, мультиформная эритема, токсическая сыпь, эксфолиативный дерматит, буллезный

дерматит, псориазоподобные высыпания или обострение псориаза, выпадение волос. Частота неизвестна – лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: очень часто – артралгия, миалгия; частота неизвестна – рабдомиолиз.

Нарушения метаболизма и питания: очень часто – потеря аппетита.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – усталость; нечасто – лихорадка; частота неизвестна – заболевание с симптомами гриппа.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – снижение веса вследствие дисгевзии; частота неизвестна – повышение сывороточного уровня креатинфосфокиназы.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь
220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а
РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Интернет-сайт: www.rceth.by

Также, при возникновении нежелательных явлений и/или наличии претензий к качеству, пожалуйста, сообщите об этом по тел. +375 (17) 3964766 (для Республики Беларусь) или по электронной почте на адрес: drugsafety.cis@novartis.com.

4.9 Передозировка

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

5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Противогрибковые средства для применения в дерматологии. Противогрибковые средства для системного применения.
Код АТХ: D01B A02.

5.1.1 Механизм действия

Тербинафин специфически подавляет ранний этап биосинтеза стеринов в клетке гриба. Это приводит к дефициту эргостерола и к внутриклеточному накоплению сквалена, что вызывает гибель клетки гриба. Действие тербинафина осуществляется путем ингибирования фермента скваленэпоксидазы в клеточной мембране гриба. Этот фермент не относится к системе цитохрома Р450.

8664 -2017

5.1.2 Фармакодинамические эффекты

Тербинафин является аллиламином, который имеет широкий спектр действия против грибковых 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 *Malassezia*. 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.

СОГЛАСОВАНО
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

При применении внутрь препарат накапливается в коже, волосах и ногтях в концентрациях, обеспечивающих фунгицидное действие.

5.1.3 Клиническая эффективность

Онихомикоз

Иллюстрацией эффективности препарата Ламизил в форме таблеток при лечении онихомикоза служит ответ, наблюдавшийся у пациентов с инфекциями ногтей на пальцах ног и (или) рук, которые приняли участие в трех плацебо-контролируемых клинических исследованиях, проводившихся в США/Канаде (SFD301, SF5 и SF1508).

Результаты первого исследования в отношении ногтей на пальцах ног, которые оценивались на 48-й неделе (12 недель лечения и 36 недель последующего наблюдения после завершения лечения), свидетельствовали о микологическом излечении (определено как одновременная регистрация отрицательного результата пробы с калия гидроксидом (КОН) и отрицательного результата исследования на культуру) у 70 % пациентов. Для 59 % пациентов была подтверждена эффективность лечения (микологическое излечение в сочетании с отсутствием поражения ногтей (0 %) или ростом нового непораженного ногтя > 5 мм); у 38 % пациентов было продемонстрировано микологическое излечение в сочетании с клиническим излечением (поражение ногтей на уровне 0 %).

Во втором исследовании поражения ногтей на пальцах ног вызванным дерматофитами онихомикозом, в рамках которого также выполнялся посев на культуры, не относящиеся к дерматофитам, был продемонстрирован аналогичный уровень эффективности против дерматофитов. Патогенная роль не относящихся к дерматофитам культур, которые выращивались в условиях присутствия вызванного дерматофитами онихомикоза, не была установлена. Клиническая значимость данной связи неизвестна.

Результаты исследования ногтей на пальцах рук, которые оценивались на 24-й неделе (6 недель лечения и 18 недель последующего наблюдения после завершения лечения), свидетельствовали о микологическом излечении у 79 % пациентов, эффективности лечения у 75 % пациентов и микологическом излечении в сочетании с клиническим излечением у 59 % пациентов.

Среднее значение времени до достижения успешного исхода лечения при онихомикозе составляло приблизительно 10 месяцев для первого исследования ногтей на пальцах ног и 4 месяца для исследования ногтей на пальцах рук. В первом исследовании ногтей на пальцах ног среди пациентов, для которых оценка выполнялась спустя, по крайней мере,

НД РБ
8664 -2017

шесть месяцев после достижения клинического излечения и спустя, по крайней мере, один год после завершения лечения с помощью препарата Ламизил, частота случаев клинического рецидива составляла приблизительно 15 %.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Республики Беларусь

Дерматофития головы (*Tinea capitis*)

В трех сравнительных исследованиях эффективности SF 8001, SFE 304 и SF 8002 препарат Ламизил для приема внутрь (62,5–250 мг один раз в сутки) был назначен 117 пациентам, поддающимся оценке, из которых более 97 % были детского возраста. Пациенты получали однократную суточную дозу препарата после вечернего приема пищи в течение 4 недель (Ламизил) или 8 недель (гризеофульвин). Эффективность, о которой свидетельствовали отрицательные результаты микологических проб и снижение симптоматики, оценивалась на 8-й неделе и при дополнительном обследовании в период последующего наблюдения (12-я неделя для исследований SF 8001 и SFE 304, 24-я неделя для исследования SF 8002). Отрицательные результаты микологических проб при дополнительном обследовании были зарегистрированы у 85 %, 88 % и 72 % пациентов, получавших Ламизил в трех исследованиях, а соответствующие показатели для гризеофульвина составляли 73 %, 89 % и 69 %. Производная переменная «эффективное лечение» (отрицательный результат микологической пробы в сочетании с отсутствующими или лишь слабо выраженными объективными и субъективными симптомами) была достигнута у 82 %, 78 % и 69 % пациентов, получавших лечение с помощью препарата Ламизил, по сравнению с 66 %, 74 % и 59 % пациентов, получавших гризеофульвин; разница в пользу препарата Ламизил в исследовании SF 8001 имела статистическую значимость.

Были завершены два исследования II фазы по поиску оптимальной продолжительности лечения, в которых приняли участие в целом 342 пациента (в основном детского возраста) с дерматофитией головы.

В США и Канаде было проведено рандомизированное двойное слепое исследование с параллельными группами продолжительностью 12 недель среди детей с дерматофитией головы, вызванной грибами рода Trichophyton (SFO327C T201). Цель данного исследования заключалась в определении оптимальной продолжительности (1, 2 или 4 недели) и безопасности лечения с помощью препарата Ламизил (таблетки), который пациенты получали в дозе, скорректированной по массе тела, один раз в сутки.

Второе рандомизированное многоцентровое исследование продолжительностью 16 недель с активным контрольным препаратом и с параллельными группами проводилось в Европе среди пациентов с дерматофитией головы (в возрасте > 4 лет), вызванной грибами рода Microsporum. Группы различной продолжительности лечения препаратом Ламизил (6, 8, 10 и 12 недель) имели двойной слепой дизайн, в то время как группа лечения с помощью активного контрольного препарата (гризеофульвин) имела открытый дизайн (SFO327C T202). Цель данного исследования заключалась в определении безопасной и наиболее подходящей продолжительности лечения с помощью препарата Ламизил (таблетки) для пациентов с дерматофитией головы, вызванной грибами рода Microsporum. Вводимая доза препарата Ламизил в обоих исследованиях основывалась на массе тела и составляла 62,5 мг при массе тела < 20 кг, 125 мг при массе тела 20–40 кг и 250 мг при массе тела > 40 кг с введением один раз в сутки. В обоих исследованиях переносимость препарата Ламизил была очень хорошей. На основании анализа данных по эффективности было

НД РБ
8664 -2017

продемонстрировано, что оба варианта продолжительности лечения (2 и 4 недели) обеспечили хороший уровень эффективности при дерматофитии головы, вызванной грибами рода Trichophyton. В исследовании грибов рода Microsporum отсутствовала какая-либо статистически достоверная разница в показателях частоты случаев полного излечения между группами различной продолжительности лечения, при этом в группе 6-недельного лечения была продемонстрирована высокая частота случаев полного излечения (62 %) наряду с хорошим уровнем переносимости и соблюдения режима лечения. Данные результаты свидетельствуют о том, что препарат Ламизил позволил сократить продолжительность лечения с 6–8 недель до всего лишь 2–4 недель при дерматофитии головы, вызванной грибами рода Trichophyton, в сравнении со стандартной терапией с помощью гризеофульвина.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

В клинических исследованиях II фазы, которые касались дерматофитии головы, нежелательные реакции, зарегистрированные у 588 детей, которые принимали участие в данных исследованиях, как правило, были слабовыраженными, относительно нечастыми и зачастую носили неопределенную взаимосвязь с лечением. Были зарегистрированы 11 сообщений о повышенных концентрациях сывороточной глутамат-пируватной трансаминазы (СГПТ) и одно сообщение о потере вкусовой чувствительности. К другим явлениям относились слабовыраженные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта или кожи и результаты лабораторных исследований, свидетельствующие об интеркуррентных инфекциях.

Грибковые инфекции кожи (дерматофития туловища (*Tinea corporis*), паховый дерматомикоз (*Tinea cruris*), дерматофития стопы (*Tinea pedis*)) и инфекции, вызванные дрожжевыми грибами рода Candida (например, *Candida albicans*), при которых пероральная терапия обычно считается приемлемой с учетом локализации, степени тяжести или масштабов инфекции.

В рамках трех контролируемых двойных слепых рандомизированных многоцентровых исследований 5OR (4-недельное исследование), 6-7OR (4-недельное исследование) и 11-21OR (6-недельное исследование) выполнялась оценка эффективности и безопасности применения препарата Ламизил (таблетки) при лечении дерматофитии туловища и пахового дерматомикоза.

В рамках двух двойных слепых плацебо контролируемых исследований (5OR, 6-7OR) выполнялась оценка эффективности применения препарата Ламизил в дозе 125 мг два раза в сутки у пациентов с диагнозом дерматофитии туловища/ пахового дерматомикоза. В исследования в целом были включены 46 пациентов, рандомизированных на получение препарата Ламизил, и 49 пациентов, рандомизированных на получение плацебо. Какая-либо статистически достоверная разница с точки зрения демографических или анамнестических данных в пределах групп отсутствовала. Эффективность, о которой свидетельствовали отрицательные результаты микологических проб и снижение клинической симптоматики, оценивалась на 4-й неделе и при дополнительном обследовании в период последующего наблюдения. В обоих исследованиях в конце периода лечения и при дополнительном обследовании у пациентов, получавших плацебо, была продемонстрирована минимальная эффективность в сравнении с эффективностью препарата Ламизил, предназначенного для приема внутрь.

В третьем исследовании 11-21OR (двойное слепое рандомизированное многоцентровое

8664 - 2017

исследование продолжительностью 6 недель) выполнялось сравнение эффективности и безопасности препарата Ламизил в дозе 125 мг два раза в сутки и гризеофульвина в дозе 250 мг два раза в сутки. В анализ эффективности были включены 126 пациентов из каждой группы. В данном исследовании были продемонстрированы высокая частота случаев микологического излечения и снижение объективных и субъективных симптомов в исследуемой группе, получавшей Ламизил, а также значительно более высокий уровень (93–94 %) общей эффективности в конце периода лечения и при дополнительном обследовании в группе, получавшей Ламизил в дозе 125 мг два раза в сутки, в сравнении с общей эффективностью на уровне 86–87 %, наблюдавшейся для препарата сравнения.

СОГЛАСОВАНО
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

Таким образом, в рамках вышеописанных основных исследований эффективности было продемонстрировано статистически достоверное превосходство препарата Ламизил в дозе 125 мг два раза в сутки, вводимого в течение 4–6 недель, с точки зрения эффективности в сравнении с плацебо и имеющимся в продаже препаратом (гризеофульвин) при лечении дерматофитии туловища/ пахового дерматомикоза.

В рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продолжительностью 4 недели SF 00438 выполнялось сравнение препарата Ламизил в дозе 125 мг два раза в сутки с плацебо при лечении пациентов с кожным кандидозом. В каждую группу лечения были рандомизированы 22 пациента, из которых 19 соответственно были подвергнуты оценке. Из них, для 29 % пациентов, получавших активное лечение, и 17 % пациентов, получавших плацебо, было продемонстрировано микологическое излечение в конце периода лечения, при этом для 67 % пациентов, получавших лечение с помощью препарата Ламизил, были зарегистрированы отрицательные результаты микологических проб в конце периода последующего наблюдения. Учитывая показатели, приведенные выше, минимальная продолжительность лечения препаратом Ламизил должна составлять 2 недели, при этом для обеспечения излечения приблизительно половине пациентов потребуется лечение продолжительностью 3–4 недели.

В рамках двух двойных слепых контролируемых исследований выполнялось сравнение применения препарата Ламизил в дозе 125 мг два раза в сутки с плацебо (39-40OR) и с гризеофульвином в дозе 250 мг два раза в сутки (20OR) при лечении дерматофитии стопы. В оба исследования включались пациенты с хроническим рецидивирующим заболеванием. В исследовании 39-40OR у 65 % пациентов, получавших Ламизил, было зарегистрировано микологическое излечение в период последующего наблюдения, в то время как ни у одного из пациентов, получавших плацебо, не был зарегистрирован ответ на лечение. В исследовании 20OR был продемонстрирован высокий уровень эффективности препарата Ламизил — зарегистрированная для него частота случаев излечения составляла 88 % в период последующего наблюдения после 6-недельного лечения в сравнении с 45 % для пациентов, получавших лечение гризеофульвином. При дополнительном обследовании спустя 10 месяцев зарегистрированная частота случаев излечения среди данных пациентов составляла 94 %, в то время как эффективность гризеофульвина составляла 30 % в этой же популяции пациентов.

8664 - 2017
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Приказ Министерства здравоохранения

Таблица 1 Основные исследования эффективности – дерматофития туловища/ паховый дерматомикоз, дерматофития стопы, кандидозы

Исследование	Тип	Препарат	Количество пациентов, поддающихся оценке	Пациенты, выбывшие из исследования	Отрицательные результаты микологической пробы, %		Клинические результаты	
					End Rx	F/up	End Rx	F/up
5OR	4 недели, DB-плацебо	Ламизил 125 b.i.d.	13	4	64	89	54	62
		Плацебо	15	2	0	0	0	0
6-7OR	4 недели, DB-плацебо	Ламизил 125 b.i.d.	33	8	97	97	85	91
		Плацебо	34	6	29	36	12	12
11-21OR	6 недель, 125 b.i.d., DB-гризеофульвин	Ламизил 125 b.i.d.	126	13	95	100	93	94
		Гризеофульвин 250 b.i.d	126	16	88	94	87	86
SF 00438	2 недели, DB-плацебо	Ламизил 125 b.i.d.	19	3	29	67	11	47
		Плацебо	19	3	17	47	11	11
39-40OR	6 недель, 125 b.i.d., DB-плацебо	Ламизил 125 b.i.d.	23	3	68	77	59	65
		Плацебо	18	6	13	0	0	0
20OR	6 недель, 125 b.i.d., DB-гризеофульвин	Ламизил 125 b.i.d.	16	2	94	100	75	88
		Гризеофульвин 250 b.i.d	12	6	27	55	27	45

End Rx = конец периода назначенного лечения; F/up = дополнительное обследование в период последующего наблюдения; DB = двойной слепой дизайн; b.i.d. = два раза в сутки.

5.2 Фармакокинетические свойства

5.2.1 Абсорбция

После приема внутрь тербинафин хорошо всасывается (> 70 %), а абсолютная биодоступность тербинафина с учетом метаболизма после первого прохождения через печень составляет примерно 50%. Однократная пероральная доза 250 мг тербинафина показала среднее значение максимальных концентраций в плазме - 1,3 мкг/мл через 1,5 часа после приема.

5.2.2 Распределение

В равновесном состоянии, по сравнению с однократной дозой, максимальная концентрация тербинафина была в среднем на 25 % выше, а экспозиция (AUC) в плазме увеличилась в 2,3 раза. На основании роста экспозиции в плазме можно вычислить эффективный период полувыведения ~ 30 часов. Прием пищи мало влияет на биодоступность тербинафина (повышение экспозиции приблизительно на 20%), что не требует коррекции дозы.

5.2.3 Метаболизм

Метаболиты выделяются преимущественно в моче. С увеличением AUC в плазме в стационарном состоянии рассчитывался эффективный период полувыведения ~ 30 часов. Введение многократных доз с последующим взятием развернутых проб крови выявило трифазную элиминацию с конечным периодом полураспада примерно 16,5 дней.

8664 -2017

5.2.4 Выведение

Тербинафин активно связывается с белками плазмы (99 %). Он быстро диффундирует через дерму и концентрируется в липофильном роговом слое. Тербинафин также выделяется с секретом сальных желез и достигает высоких концентраций в волосяных фолликулах, волосах и коже. Доказано, что тербинафин проникает в ногтевые пластинки в первые несколько недель после начала терапии.

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Тербинафин быстро метаболизируется с участием не менее семи изоферментов цитохрома P450, при этом основную роль играют изоферменты CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19. Вследствие биотрансформации тербинафина образуются метаболиты, не имеющие противогрибковой активности. Они выводятся преимущественно с мочой (71 %) и с калом (22 %). Не выявлено клинически значимых изменений концентрации тербинафина в плазме в стационарном состоянии в зависимости от возраста.

5.2.5 Фармакокинетика в особых группах пациентов

Фармакокинетические исследования однократной дозы у пациентов с заболеванием почек (клиренс креатинина <50 мл/мин) или с сопутствующими заболеваниями печени показали, что клиренс тербинафина может снизиться примерно на 50 %.

5.3 Данные доклинической безопасности

a) Острая токсичность

К основным симптомам острой передозировки относятся симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, например тошнота или рвота.

b) Хроническая и субхроническая токсичность

В рамках долгосрочных исследований (продолжительностью до 1 года) у крыс и собак ни у одного из изучаемых видов животных не наблюдались какие-либо выраженные токсические эффекты при использовании пероральных доз до 100 мг/кг в сутки. Было установлено, что потенциальными органами-мишенями в случае использования высоких пероральных доз препарата являются печень и, вероятно, почки.

В то же время у собак и обезьян наблюдалось увеличение массы печени и активированного плазменного тромбинового времени. Данные эффекты возникали у животных в случае использования таких доз, которые приводили к достижению стационарной концентрации тербинафина в плазме крови. Данные плазменные концентрации были в 2–3 раза выше, чем плазменные концентрации, которые приводят к развитию эффектов у человека после введения минимальной дозы. Изучение более высоких доз не проводилось.

Во время исследований у обезьян, которым вводили высокие пероральные дозы тербинафина, в сетчатке глаза наблюдались нарушения рефракции (нетоксичный уровень = 50 мг/кг). Данные нарушения были связаны с присутствием метаболитов тербинафина в ткани глаза и исчезли после отмены препарата. Они не были связаны с гистологическими изменениями.

В рамках восьминедельного исследования перорального введения препарата у неполовозрелых крыс посредством расчетов было определено, что нетоксичный уровень (NTEL) составляет почти 100 мг/кг/сут., при этом единственным повышенным показателем являлась масса печени. Тем не менее, у отдельных особей собак, находящихся в периоде полового созревания, наблюдались признаки нарушений со стороны центральной нервной системы (ЦНС) с единичными эпизодами судорог при использовании доз ≥ 100 мг/кг/сут. (значения AUC (площадь под фармакокинетической кривой) были приблизительно в 13 раз

НД РБ
8664 - 2017
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

(самцы) и 6 раз (самки) выше значений, наблюдаемых у детей). Аналогичные эффекты были отмечены при высоком уровне системного воздействия в результате внутривенного введения тербинафина взрослым крысам и обезьянам.

c) Репродуктивная токсичность

В исследованиях на крысах и кроликах не наблюдались какие-либо неблагоприятные эффекты, затрагивающие репродуктивную функцию или другие репродуктивные параметры.

d) Мутагенность

В рамках стандартной серии испытаний на генотоксичность в условиях in vitro и in vivo не были получены данные, которые бы свидетельствовали о наличии какого-либо мутагенного или кластогенного потенциала препарата.

e) Канцерогенность

В рамках двухлетнего исследования пероральной канцерогенности у мышей не наблюдались какие-либо неопластические эффекты или другие аномальные показатели в случае использования доз до 130 мг/кг (самцы) и 156 мг/кг (самки) в сутки. В двухлетнем исследовании пероральной канцерогенности у крыс была отмечена повышенная частота развития опухолей печени у самцов при использовании наибольшей дозы, составлявшей 69 мг/кг в сутки. Данные изменения, которые могут быть связаны с пролиферацией пероксисом, следует рассматривать как видоспецифические, поскольку подобные эффекты не наблюдались в исследовании канцерогенности у мышей либо в иных исследованиях у мышей, собак и обезьян.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, гипромеллоза, натрия крахмалгликолят, целлюлоза микрокристаллическая.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года. Не использовать по окончании срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 30°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки 250 мг по 14 штук в блистере, 1 блистер в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

НД РБ
8664 -2017
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Условия отпуска: по рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Novartis Pharma AG / Новартис Фарма АГ,
Лихтштрассе, 35, 4056 Базель, Швейцария.

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:
Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь;
220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, офис 3–1
Тел.: +375 (17) 3964766
Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

№10056/12/16/17

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

28.12.2012

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА