

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lamisil 250 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 tablett inneholder: Terbinafinhydroklorid tilsv. terbinafin 250 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvit til svak gulhvitt, rund tablett med delestrek på én side og merket LAMISIL 250 i sirkel på den andre siden. Tabletten er buet på begge sider med skråkant.
Diameter: 11 mm. Vekt: 390 mg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Soppinfeksjoner i hud og negler forårsaket av dermatofytter når utvortes behandling ikke er egnet eller ikke har gitt tilfredsstillende resultat.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingsvarighet avhenger av indikasjon og soppinfeksjonens alvorlighetsgrad.

Voksne: 250 mg (1 tablett) daglig.

Anbefalt behandlingsvarighet for ulike soppinfeksjoner:

Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis: 2-6 uker. Symptomer kan observeres flere uker etter at infeksjonen er kurert.

Neglesopp: 6-12 uker. Det er i de fleste tilfeller tilstrekkelig med 6 ukers behandling av infeksjoner på fingernegler. For behandling av infeksjoner på tånegler er det vanligvis tilstrekkelig med behandling i 12 uker. Hos enkelte pasienter med langsom neglevekst kan det være nødvendig med lengre behandlingstid. Ved neglesoppinfeksjoner ses optimal klinisk effekt først flere måneder etter at infeksjonen er kurert og behandlingen avsluttet. Dette skyldes at det tar tid før friske negler vokser ut.

Nedsatt leverfunksjon

Lamisil tabletter er kontraindisert hos pasienter med kronisk eller aktiv leversykdom (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk av Lamisil tabletter er ikke tilstrekkelig studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og anbefales derfor ikke til denne pasientgruppen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon og ungdom

Lamisil tabletter er ikke anbefalt for bruk hos barn < 18 år på grunn av utilstrekkelige data på sikkerhet og effekt.

Eldre

Det er ingenting som tilsier at eldre pasienter bør gis annen dosering eller opplever andre bivirkninger enn det yngre pasienter gjør. Muligheten for nedsatt lever- eller nyrefunksjon må overveies ved behandling av eldre (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (gulsott, protrombintid < 50 %, hepatisk encefalopati), kronisk eller aktiv leversykdom.

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 20 ml/min. eller serumkreatinin > 500 µmol/l) (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Leverfunksjon

Lamisil tabletter er kontraindisert hos pasienter med kronisk eller aktiv leversykdom.

Leverfunksjonstester bør utføres før forskrivning av Lamisil tabletter. Hepatotoksisitet kan inntreffe hos pasienter med eller uten tidligere leversykdom, derfor anbefales regelmessig monitorering av leverfunksjonstester (etter 4-6 ukers behandling). Lamisil tabletter bør seponeres umiddelbart ved forhøyning i leverfunksjonstestene. Svært sjeldne tilfeller av alvorlig leversvikt (noen med fatalt utfall, eller som krevde levertransplantasjon) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Lamisil tabletter. Hovedandelen av pasientene som fikk leversvikt hadde alvorlige bakenforliggende systemiske tilstander (se pkt. 4.3 og 4.8). Pasienter som får Lamisil tabletter bør instrueres i å rapportere øyeblikkelig symptomer som uforklarlig vedvarende kvalme, nedsatt appetitt, tretthet, brekninger, høyresidige øvre abdominale smerter eller gulsott, mørk urin eller blek avføring. Pasienter med disse symptomene bør seponere oral terbinafin og pasientens leverfunksjon bør undersøkes umiddelbart. Dyreforsøk har gitt indikasjon på leverkarsinogen effekt i hannrotter. Denne effekten var ikke reproducerbar i hunnrotter, mus, ape eller i humane hepatocyttkulturer. Dette bør tas hensyn til ved vurdering av bruk ved indikasjoner som medfører langtidsbehandling eller gjentatte behandlinger.

Dermatologiske effekter

Alvorlige hudreaksjoner (f.eks. Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelutløst utslett med eosinofili og systemiske symptomer) har vært rapportert i svært sjeldne tilfeller hos pasienter som behandles med Lamisil tabletter. Ved tiltagende hudutslett bør behandling med Lamisil tabletter seponeres.

Lamisil tabletter bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent psoriasis eller lupus erythematosus, da utbrudd og forverring av psoriasis og kutan og systemisk lupus erythematosus har blitt rapportert etter markedsføring.

Hematologiske effekter

Svært sjeldne tilfeller av bloddyskrasier (neutropeni, agranulocytose, trombocytopeni og pancytopeni) har vært rapportert hos pasienter behandlet med Lamisil tabletter. Årsaken til bloddyskrasien hos pasienter som har fått Lamisil tabletter bør vurderes med tanke på mulig endring av behandlingsregime, inkludert seponering av Lamisil-behandling.

Pasienten må gjøres oppmerksom på at lege må kontaktes, eller eventuelt at preparatet seponeres, så fort symptomer på hematologiske bivirkninger (infeksjoner, blødninger) eller kutane bivirkninger oppstår.

Nyrefunksjon

Bruk av Lamisil tabletter er ikke tilstrekkelig undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min eller serumkreatinin > 300 µmol/l), og anbefales derfor ikke (se pkt. 5.2).

Natrium

Lamisil tabletter inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

Pediatrisk populasjon

Anbefales ikke til barn pga. manglende erfaring.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på terbinafin

Plasmaclearance av terbinafin kan bli akselerert av legemidler som induserer metabolisme og nedsatt av legemidler som hemmer cytokrom P-450. Ved slike kombinasjoner kan det være nødvendig å justere terbinafindosen.

Følgende legemidler kan gi økt effekt eller plasmakonsentrasjon av terbinafin:

Cimetidin reduserte clearance av terbinafin med 33 %.

Flukonazol økte C_{max} og AUC for terbinafin med henholdsvis 52 % og 69 % på grunn av hemming av både CYP2C9 og CYP3A4-enzymene. Samme økning i eksponering kan oppstå når andre legemidler som hemmer både CYP2C9 og CYP3A4 slik som ketokonazol og amiodaron gis samtidig med terbinafin.

Følgende legemidler kan gi redusert effekt eller plasmakonsentrasjon av terbinafin:

Rifampicin økte clearance av terbinafin med 100 %.

Effekt av terbinafin på andre legemidler

Terbinafin kan gi økt effekt eller plasmakonsentrasjon av følgende legemidler:

Legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP 2D6: *In vitro*- og *in vivo*-studier har vist at terbinafin hemmer metabolisme via CYP 2D6. Dette kan være av klinisk betydning for legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP 2D6, f.eks. enkelte legemidler i følgende legemiddelgrupper: tricykliske antidepressiva, betablokkere, selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIs), antiarytmika (inkludert klasse IA, IB og IC) og MAO-B-hemmere. Pasienter som behandles med disse bør derfor følges, særlig dersom de i tillegg har et smalt terapeutisk vindu.

Terbinafin reduserte clearance av desipramin med 82 %.

I studier på friske frivillige som var karakterisert som raske omsettere (“extensive metabolisers”) av deksametorfan (antitussivt legemiddel og CYP2D6 probe substrat) økte terbinafin det metabolske forholdet mellom deksametorfan/dekstrorfan i urinen i gjennomsnitt 16 til 97 ganger. Derfor kan terbinafin konvertere raske CYP2D6-omsettere (genotype) til langsomme (“poor”) omsettere (fenotype).

Koffein: Terbinafin reduserte clearance av intravenøst administrert koffein med 19 %.

Legemidler som gir ingen eller ubetydelig interaksjon ved samtidig bruk med terbinafin:

In vitro-studier tyder på at terbinafin har lavt potensial for å hemme eller øke clearance av de fleste legemidler som metaboliseres via cytokrom P-450-systemet (f.eks. terfenadin, triazolam, tolbutamid eller orale antikonseptiva), med unntak av de som metaboliseres via CYP 2D6 (se over).

Terbinafin påvirker ikke clearance av antipyrin eller digoksin i studier på friske frivillige.

Det var ingen effekt av terbinafin på farmakokinetikken til flukonazol. Videre var det ingen klinisk relevant interaksjon mellom terbinafin og den potensielle samtidige medisineringsen med kotrimoksazol (trimetoprim og sulfametoksazol), zidovudin eller teofyllin.

Enkelte tilfeller av uregelmessig menstruasjon har blitt rapportert hos pasienter som har brukt Lamisil tabletter samtidig med orale antikonseptiva, selv om forekomsten av denne forstyrrelsen er innenfor bakgrunnsforekomsten hos pasienter som bruker orale antikonseptiva alene.

Terbinafin kan gi redusert effekt eller plasmakonsentrasjon av følgende legemidler:

Terbinafin økte clearance av ciklosporin med 15 %.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier på fertilitet og føtal toksisitet har ikke gitt signal om skadelige effekter (se pkt. 5.3). Ettersom klinisk erfaring med bruk hos gravide kvinner er svært begrenset, bør bruk av terbinafin under graviditet unngås, med mindre morens kliniske tilstand krever behandling med Lamisil og mulige fordeler for moren overgår mulig risiko hos fosteret.

Amming

Terbinafin går over i morsmelk hos mennesket, og forholdet mellom konsentrasjon i melk og i plasma har vært målt til 7:1. Det er mulig at barn som ammes påvirkes. Oral terbinafin bør derfor ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det foreligger ikke relevant informasjon fra bruk hos mennesker. Fertilitetsstudier på rotter indikerer ingen alvorlige effekter på fertilitet eller reproduksjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever svimmelhet som en bivirkning bør unngå å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger observert i kliniske studier eller etter markedsføring (tabell 1) er angitt etter MedDRA standard organinndeling. Innen hver organklasse er bivirkningene rangert etter hyppighet, med de hyppigste først. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er følgende frekvensinndeling brukt (CIOMS III): svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Tabell 1: Bivirkninger fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring

Sykdommer i blod og lymfatiske organer <i>Mindre vanlige:</i> <i>Svært sjeldne:</i>	Anemi Neutropeni, agranulocytose, trombocytopeni, pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet <i>Svært sjeldne:</i>	Anafylaktoide reaksjoner, (inkludert angioødem), kutan og systemisk lupus erythematosus
Psykiatriske lidelser <i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Depresjon Angst
Nevrologiske sykdommer <i>Svært vanlige:</i> <i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Hodepine Nedsatt/tapt smakssans*, svimmelhet Parestesi og hypoestesi
Øyesykdommer	

<i>Vanlige:</i>	Nedsatt syn
Sykdommer i øre og labyrint <i>Mindre vanlige:</i>	Tinnitus
Sykdommer i lever og galleveier <i>Sjeldne:</i>	Leversvikt, hepatitt, gulsott, kolestase, forhøyede leverenzymmer (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer <i>Svært vanlige:</i>	Gastrointestinale symptomer (abdominal distensjon, dyspepsi, kvalme, mild abdominal smerte, diaré)
Hud- og underhudssykdommer <i>Svært vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i> <i>Svært sjeldne:</i>	Utslett, urticaria Fotosensitivitetsreaksjoner (f. eks. fotodermatose, fotosensitive allergiske reaksjoner og polymorf lyserupsjon) Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, akutt generalisert pustuløst eksantem (AGEP), erythema multiforme, toksisk huderupsjon, eksfoliativ dermatitt, bulløs dermatitt, psoriasislignende erupsjoner eller eksaserbasjoner av psoriasis, Alopesi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett <i>Svært vanlige:</i>	Artralgi, myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet <i>Vanlige:</i> <i>Mindre vanlige:</i>	Fatigue Pyreksi
Undersøkelser <i>Mindre vanlige:</i>	Vekttap **
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer <i>Svært vanlige:</i>	Nedsatt appetitt

* Redusert/tapt smakssans gjenopprettes vanligvis innen noen uker etter seponering av legemidlet. Isolerte tilfeller med langvarig tap av smakssans er rapportert.

** Vekttap som følge av tapt smakssans.

Bivirkninger fra spontanrapporter og litteratur (av ukjent frekvens)

Følgende bivirkninger er rapportert etter markedsføring av Lamisil i form av spontanrapporter og bivirkninger fra litteraturen. Ettersom disse bivirkningene er rapportert frivillig fra en populasjon av ukjent størrelse, er det ikke mulig å fastslå en korrekt frekvens. Frekvens er derfor kategorisert som ikke kjent. Bivirkningene er angitt etter MedDRA standard organinndeling. Innen hver organklasse er bivirkningene rangert etter hyppighet, med de hyppigste først.

Tabell 2: Bivirkninger fra spontanrapporter og litteratur (av ukjent frekvens)

Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon, serumsyke-lignende reaksjon
Nevrologiske sykdommer	Nedsatt/tapt luktesans
Øyesykdommer	Tåkesyn, redusert synsskarphet
Sykdommer i øre og labyrint	Hypoakusis, svekket hørsel
Karsykdommer	Vaskulitt
Gastrointestinale sykdommer	Pankreatitt

Hud- og underhudssykdommer	Legemiddelutløst utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Rabdomyolyse
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Influensalignende sykdommer
Undersøkelser	Økt kreatinfosfokinase i blodet

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Få tilfeller av overdosering er rapportert (opptil 5 g). Dette ga følgende symptomer: Hodepine, kvalme, epigastrisk smerte og svimmelhet.

Anbefalt behandling ved overdose: Eliminasjon av legemidlet, primært ved administrering av aktivt kull og hvis nødvendig, symptomatisk støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Fungicid til systemisk bruk, ATC-kode: D01B A02

Virkningsmekanisme

Terbinafin er et allylamin som interfererer spesifikt med soppens sterolbiosyntese på et tidlig stadium. Dette fører til mangel på ergosterol og til en intracellulær akkumulering av skvalen, noe som resulterer i fungal celledød. Terbinafin hemmer skvalenepoksidase i soppens cellemembran.

Farmakodynamiske effekter

Bredt antimykotisk virkningsspektrum. Virker fungicid ved lave konsentrasjoner mot dermatofytter, muggsopper og enkelte dimorfe sopper. Effekten på gjærsopper er fungicid eller fungistatisk, avhengig av sopparten.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjon av terbinafin etter oral administrering er > 70 %. Etter administrering av en enkelt peroral dose på 250 mg var gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon på 1,3 µg/ml innen 1,5 timer. Ved steady-state (70 % steady-state oppnås innen ca. 28 dager) var maks. plasmakonsentrasjon gjennomsnittlig 25 % høyere enn ved administrering av en enkeltdose, og plasma-AUC var 2,3 ganger høyere. Terbinafins biotilgjengelighet påvirkes av samtidig matinntak (< 20 % økning i AUC), men dosejusteringer er ikke nødvendig. Proteinbinding: 99 %.

Distribusjon

Diffunderer hurtig gjennom dermis og akkumuleres i stratum corneum. Sekreres også i sebum, noe som medfører høye konsentrasjoner i hårfollikler, hår og sebumrik hud. Terbinafin distribueres også til neglene i løpet av få uker etter behandlingsstart.

Biotransformasjon

Terbinafin metaboliseres raskt og i stor utstrekning av minst syv CYP-isoenzymer, hovedsakelig av CYP 2C9, CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C8 og CYP 2C19. Det er ikke observert klinisk relevante, aldersavhengige endringer av terbinafins farmakokinetikk. Enkeltdose farmakokinetiske studier i

pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min) eller preeksisterende leversykdom har vist at terbinafin clearance kan bli redusert med ca. 50 %.

Eliminasjon

Metabolittene utskilles i hovedsak i urinen. Beregnet effektiv halveringstid ut fra økt plasma-AUC er ca. 30 timer. Eliminering er trifasisk med en terminal halveringstid på ca. 16,5 dager (etter gjentatte doseringer).

Biotilgjengelighet: Absolutt biotilgjengelighet av terbinafin fra Lamisil tabletter etter første passasje-metabolisme er ca. 50 %.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Perorale høydosestudier i aper viste irregulær lysbrytning i retina ved høye doser (ikke-toksisk effektnivå var 50 mg/kg). Dette viste seg å være assosiert med en terbinafinmetabolitt i okulært vev som forsvant når behandlingen ble seponert. Ingen histologiske forandringer ble vist.

Toksisitet

I langtidsstudier (opptil 1 år) ble det hverken i rotter eller hunder sett toksiske effekter med orale doser opptil 100 mg/kg/dag. Ved høye perorale doser ble lever, og muligens også nyrene, identifisert som potensielle målorganer.

I en 8-ukers oral studie på juvenile rotter var eneste funn en liten økning i levervekt observert i høydosegruppen, 100 mg/kg/dag. I en 52-ukers oral studie på juvenile hunder ble det hos noen tisper ved doser $\geq$ 100 mg/kg/dag, observert tegn på forstyrrelser i sentralnervesystemet inkludert enkeltepisoder med kramper. I tillegg ble det sett forsinket vekst/kroppsvektøkning hos tisper og økning i hjerte og levervekt hos hanndyr i høydose gruppene. CNS-forstyrrelser har også blitt observert hos voksne rotter og aper ved høy systemisk eksponering for terbinafin etter intravenøs administrering.

Karsinogenitet

Et 2 års oralt karsinogenitetsstudie i mus viste ingen neoplastiske eller andre abnormale funn som kan tilskrives behandlingen med doser opptil 130 (hanner) og 156 (hunner) mg/kg/dag. Et 2 års karsinogenitetsstudie i rotter viste en økt insidens av levertumorer i hanner ved høyeste dose på 69 mg/kg/dag. Denne utviklingen av levertumorer er assosiert med peroksisomal proliferasjon og er mest sannsynlig artsspesifikk for rotter.

Mutagenitet

In vitro eller in vivo gentoksisitetsstudier viste ikke potensial for mutasjoner eller kromosomforandringer.

Reproduksjon

Reproduksjonsstudier i rotter med doser opp til 300 mg/kg pr dag (12 ganger høyest anbefalt human dose basert på kroppens overflateareal) påvirket ikke fertilitet og ga ikke skadelige effekter i avkom. I kaniner ga doser 9 ganger human dose (basert på kroppens overflateareal) ingen skadelige effekter i avkom. Intravaginal applisering av 150 mg/dag i drektige kaniner ga ingen økning i aborter eller premature fødsler og påvirket heller ikke føtale parametre.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri
Hypromellose
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Natriumkarboksymetylstivelse

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger à 28 tabletter og 98 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Norge AS, Postboks 4284 Nydalen, 0401 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr. 8088

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:	27. mars 1995
Dato for siste fornyelse:	16. februar 2009

10. OPPDATERINGSDATO

12.11.2020