

1. LEGEMIDLETS NAVN

Terbinafin Hexal 250 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder terbinafinhydroklorid tilsvarende 250 mg terbinafin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite eller nesten hvite, runde, konvekse tabletter med delestrek på begge sider, kodet med "TER 250" på den ene siden.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av terbinafin-sensitive soppinfeksjoner som Tinea corporis, Tinea cruris og Tinea pedis (forårsaket av dermatofytter, se pkt. 5.1) når oral behandling anses egnet basert på infeksjonens lokalisering, alvorlighetsgrad eller utbredelse.

Behandling av onykomykose (terbinafin-sensitive soppinfeksjoner i neglene) forårsaket av dermatofytter.

Det bør tas hensyn til nasjonale anbefalinger når det gjelder bruk og forskrivning av legemidler mot soppinfeksjon.

Merk: I motsetning til topisk terbinafin, er oralt terbinafin ikke effektivt mot pityriasis versicolor og vaginal candidiasis.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

250 mg én gang daglig.

Behandlingens varighet avhenger av indikasjonen og infeksjonens alvorlighetsgrad.

Hudinfeksjoner

Sannsynlig varighet av behandlingen for Tinea pedis, Tinea corporis og Tinea cruris er 2-4 uker. For Tinea pedis (interdigital, plantar/mokkasintype) kan anbefalt behandlingsperiode være opptil 6 uker.

Onykomykose

Behandlingstiden (finger- og tånegler) for de fleste pasienter er mellom 6 uker og 3 måneder. Ved behandling av infeksjoner i tåneglene er 3 måneder vanligvis tilstrekkelig, men enkelte pasienter kan

trengende behandling i 6 måneder eller lenger. Dårlig neglevekst i de første behandlingsukene kan gjøre det mulig å identifisere de pasientene som trenger mer langvarig behandling.

Symptomene og tegnene på infeksjon forsvinner ofte ikke fullstendig før flere uker etter soppkuren, og ses først flere måneder etter avsluttet behandling ved at det vokser ut en frisk negl.

Ytterligere informasjon om spesielle pasientgrupper

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Terbinafintabletter er ikke anbefalt for pasienter med kronisk eller aktiv leversykdom (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Bruk av terbinafintabletter er ikke tilstrekkelig studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og er derfor ikke anbefalt for denne populasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Eldre populasjon

Det er ingenting som tyder på at eldre pasienter (65 år og eldre) trenger andre doser eller opplever andre uønskede virkninger enn yngre pasienter. Når terbinafintabletter forskrives til pasienter i denne aldersgruppen, bør muligheten for eksisterende nedsatt lever- eller nyrefunksjon vurderes (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8).

Pediatrisk populasjon

Erfaring med bruk av terbinafin hos barn er begrenset, og bruk anbefales ikke.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tablettene skal tas peroralt med vann. De bør helst tas på samme tidspunkt hver dag og kan tas på tom mage eller etter et måltid. Biotilgjengeligheten til terbinafin påvirkes ikke av mat.

4.3 Kontraindikasjoner

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

- Terbinafin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Leverfunksjon

Terbinafintabletter er ikke anbefalt for pasienter med kronisk eller aktiv leversykdom.

Før terbinafintabletter forskrives bør leverfunksjonsprøver utføres siden levertoksisitet kan forekomme hos pasienter med og uten eksisterende leversykdom. Derfor anbefales regelmessige leverfunksjonsprøver (etter 4-6 ukers behandling). Terbinafin skal seponeres umiddelbart dersom leverfunksjonsprøver viser økte verdier.

Det er rapportert om svært sjeldne tilfeller av alvorlig leversvikt (noen med fatalt utfall, og noen medførte behov for levertransplantasjon) hos pasienter behandlet med terbinafintabletter. I de fleste tilfellene av leversvikt hadde pasientene alvorlige underliggende systemiske tilstander (se pkt. 4.3 og pkt. 4.8).

Pasienter som får terbinafintabletter forskrevet bør advares om umiddelbart å rapportere eventuelle tegn og symptomer som uforklarlig vedvarende kvalme, nedsatt appetitt, fatigue, oppkast, smerter på høyre side av øvre abdomen, eller gulsott, mørk urin eller blek feces. Pasienter med disse symptomene, skal seponere peroral terbinafin, og pasientenes leverfunksjon skal evalueres umiddelbart.

Dermatologiske effekter

Alvorlige hudreaksjoner (f.eks. Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer [DRESS]) er i svært sjeldne tilfeller rapportert hos pasienter som har brukt terbinafintabletter. Dersom progressivt utslett oppstår, skal behandling med terbinafin seponeres.

Terbinafin må brukes med forsiktighet hos pasienter med eksisterende psoriasis eller lupus erythematosus, fordi det etter markedsføring er rapportert tilfeller der psoriasis og kutan og systemisk lupus erythematosus har oppstått eller er blitt forverret.

Hematologiske effekter

Det er rapportert svært sjeldne tilfeller av blodsykdom (nøytropeni, agranulocytose, trombocytopeni, pancytopeni) hos pasienter behandlet med terbinafintabletter. Etiologien til eventuell blodsykdom som oppstår hos pasienter behandlet med terbinafintabletter, skal evalueres, og en endring av legemiddelregimet, inkludert seponering av behandlingen med terbinafintabletter, bør vurderes.

Nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min eller serumkreatinin > 300 mikromol/l), er bruk av terbinafintabletter ikke tilstrekkelig studert og er derfor ikke anbefalt (se pkt. 5.2).

Interaksjoner

In vitro- og *in vivo*-studier har vist at terbinafin hemmer CYP2D6-metabolismen (se pkt. 4.5).

Terbinafin Hexal inneholder natrium

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekten av andre legemidler på terbinafin

Plasmaclearance av terbinafin kan økes dersom legemidler som induserer metabolisme, blir administrert samtidig. **Rifampicin** økte clearance av terbinafin fra plasma med 100 %. Ved samtidig bruk av legemidler som hemmer cytokrom P450, kan clearance av terbinafin fra plasma hemmes. **Cimetidin** reduserte clearance av terbinafin fra plasma med 33 %. Når samtidig administrering av slike legemidler er påkrevet, bør dosen med terbinafin justeres tilsvarende.

Flukonazol økte C_{max} og AUC for terbinafin med henholdsvis 52 % og 69 % på grunn av hemming av både CYP2C9- og CYP3A4-enzymene. En tilsvarende økning av eksponering kan forekomme når andre legemidler som hemmer både CYP2C9 og CYP3A4, f.eks. **ketokonazol** og **amiodaron**, blir administrert samtidig med terbinafin.

Effekten av terbinafin på andre legemidler

Terbinafin kan forsterke effekten eller øke plasmakonsentrasjonen av følgende legemidler

Terbinafin reduserte clearance av intravenøst administrert **koffein** med 19 %.

Legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP2D6

In vitro- og *in vivo*-studier har vist at terbinafin hemmer CYP2D6-mediert metabolisme. Disse funnene kan ha klinisk relevans for legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP2D6, spesielt dersom de også har et smalt terapeutisk vindu, f.eks. visse substanser i legemiddelklassene trisykliske antidepressiva (TCA-er), selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-er), monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) type B, antiarytmika (inkludert klasse 1A, 1B og 1C) og beta-reseptorblokkere (se pkt. 4.4).

Terbinafin reduserte clearance av **desipramin** med 82 % (se pkt. 4.4).

I studier med friske personer identifisert som raske omsettere av **dekstrometorfan** (antitussivum og referansesubstrat for CYP2D6), førte terbinafin til at forholdet mellom dekstrometorfan og metabolitten dekstrorfan i urin økte gjennomsnittlig 16 til 97 ganger. Terbinafin kan altså gjøre raske CYP2D6-omsettere til langsomme omsettere.

Informasjon om andre legemidler som fører til ingen eller ubetydelig interaksjon ved bruk sammen med terbinafin

In vitro-studier og studier med friske frivillige har vist at terbinafin kun har ubetydelig potensiale til hemming eller forsterking av clearance av legemidler som blir metabolisert via cytokrom P450-systemet (f.eks. terfenadin, triazolam, tolbutamid, etinyløstradiol [f.eks. perorale antikonsepsjonsmidler])), unntatt legemidler som blir metabolisert via CYP2D6 (se ovenfor).

Terbinafin har ingen effekt på clearance av fenazon eller digoksin.

Terbinafin har ingen effekt på farmakokinetikken til flukonazol. Det var heller ingen klinisk relevante interaksjoner mellom terbinafin og følgende legemidler som det kan være aktuelt å administrere samtidig; kotrimoksazol (trimetoprim og sulfametoksazol), zidovudin eller teofyllin.

Fertile kvinner

Menstruasjonsforstyrrelser (f.eks. uregelmessige menstruasjoner, gjennombruddsblødning, blødning mellom menstruasjoner og amenoré) er observert hos noen pasienter som brukte terbinafin samtidig med **perorale antikonsepsjonsmidler**. Disse forstyrrelsene har imidlertid ikke forekommet hyppigere enn hos kvinner som kun bruker perorale antikonsepsjonsmidler.

Det er ingen tilgjengelige data som kan underbygge spesielle anbefalinger for fertile kvinner.

Terbinafin kan svekke effekten eller redusere plasmakonsentrasjonen av følgende legemidler
Terbinafin økte clearance av **ciklosporin** fra plasma med 15 %.

Det har vært spontane rapporter om en økning eller reduksjon i protrombintid hos pasienter som tok terbinafin samtidig med **warfarin**. Det er imidlertid ikke dokumentert noen årsakssammenheng mellom inntak av terbinafin og de observerte endringene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen adekvate eller veldokumenterte kliniske studier på bruk av terbinafin hos gravide kvinner.

Studier på dyr indikerer ikke reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

På grunn av begrenset klinisk erfaring hos gravide kvinner og den lange behandlingsvarigheten, skal terbinafintabletter kun brukes under graviditet etter en streng vurdering av nytte/risiko.

Amming

Terbinafin utskilles i morsmelk hos mennesker og kan akkumuleres i melken. Siden det ikke er kjent hvorvidt terbinafin forårsaker bivirkninger hos diende spedbarn, bør ammende mødre ikke behandles med terbinafintabletter. Dersom behandling er nødvendig, bør ammingen avsluttes.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige kliniske data på bruk hos mennesker. Studier hos rotter viser ingen skadelige effekter på fertiliteten til hanndyr eller hunndyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier av effekten av terbinafintabletter på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Pasienter som opplever svimmelhet som en bivirkning, bør unngå å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger fra kliniske studier eller erfaring etter markedsføring er oppgitt i henhold til MedDRA organklasser. Innenfor hver organklasse er bivirkninger rangert etter frekvens, med de hyppigst

forekommende reaksjonene først. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkningene er inndelt i tilsvarende frekvenskategorier i henhold til følgende:

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 ($< 1/10\ 000$)

Hyppighet ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasse-system	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 ($< 1/10\ 000$)	Hyppighet ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi		Nøytropeni, agranulocytose, trombocytopeni, pancytopeni (se pkt. 4.4)	
Forstyrrelser i immun-systemet					Anafylaktoide reaksjoner, angioødem, kutan og systemisk lupus erythematosus	Anafylaktisk reaksjon, serumsykdomslignende reaksjon
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	Nedsatt appetitt					
Psykiatriske lidelser		Depresjon	Angst			Depressive symptomer sekundært til dysgeusi
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Dysgeusi inkludert ageusi**, svimmelhet	Parestesi, hypoestesi			Anosmi inkludert permanent anosmi, hyposmi
Øye-sykdommer		Svekket syn				Tåkesyn, nedsatt synsskarphet
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus			Hypoakusis, nedsatt hørsel
Kar-sykdommer						Vaskulitt
Gastro-intestinale sykdommer	Abdominal distensjon, dyspepsi, kvalme, magesmerter, diaré					Pankreatitt

Organklasse-system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Hyppighet ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)*
Sykdommer i lever og galleveier				Leversvikt, hepatitt, ikterus, kolestase, forhøyede leverenzymer (se pkt. 4.4)	Leversvikt med etterfølgende lever-transplantasjon eller død. I de fleste av disse tilfellene hadde pasientene alvorlige bakenforliggende sykdommer	
Hud- og underhuds-sykdommer	Utslett, urtikaria		Lysfølsomhetsreaksjoner (f.eks. fotodermatose, allergisk reaksjon, lysfølsomhet og polymorf lyserupsjon		Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), toksisk huderupsjon, eksfoliativ dermatitt, bulløs dermatitt, psoriasiforme erupsjoner eller forverring av psoriasis, alopesi	Legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi, myalgi					Rabdomyolose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue	Pyreksi			Influensalignende sykdom
Undersøkelser			Vekttap***			Forhøyet nivå av kreatinfosfokinase i blodet

* De følgende bivirkninger etter markedsføring av terbinafin er utledet fra spontane kasusrapporter og kasus fra litteraturen. Siden disse bivirkningene er rapportert frivillig fra en populasjon av ukjent

størrelse, er det ikke mulig å gi et pålitelig estimat for frekvens, og de er derfor kategorisert under hyppighet "ikke kjent".

** Dysgeusi, inkludert ageusi, som vanligvis forsvinner i løpet av noen uker etter seponering av legemidlet. Isolerte tilfeller av langvarig hypogeusi er rapportert.

*** Vekttap sekundært til dysgeusi.

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

a) Symptomer på forgiftning

Det er rapportert noen få tilfeller av overdosering (opptil 5 g terbinafin), som førte til hodepine, kvalme, smerter i øvre abdomen og svimmelhet.

b) Behandling av forgiftning

Innledningsvis skal aktivt kull gis for å eliminere virkestoffet. Om nødvendig skal symptomatisk behandling gis. Intet spesifikt antidot er kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Dermatologiske midler, fungicider til systemisk bruk,
ATC-kode: D01BA02

Virkningsmekanisme

Terbinafin interfererer svært spesifikt med soppens sterolbiosyntese på et tidlig stadium. Dette fører til ergosterolmangel og en intracellulær akkumulering av skvalen, som til slutt fører til fungal celledød. Terbinafin virker ved å hemme skvalenepoksidase i soppcellemembranen. Skvalenepoksidase er ikke forbundet med cytokrom P450-enzymsystemet.

Farmakodynamiske effekter

Terbinafin er et allylamin med bredspektret virkning mot patogene sopptyper i hud, hår og negler, inkludert dermatofytter som *Trichophyton* (f.eks. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (f.eks. *M. canis*), *Epidermophyton floccosum*, og gjærsopp fra slektene *Candida* (f.eks. *C. albicans*) og *Malassezia*. Ved lave konsentrasjoner har terbinafin fungicid virkning mot dermatofytter, muggsopp og visse dimorfe sopper. Effekten mot gjærsopp er enten fungicid (*Malassezia furfur* [eldre navn: *Pityrosporum orbiculare*]) eller fungistatisk, avhengig av arten.

Når legemidlet gis oralt, oppkonsentreres det i huden, håret og neglene, til nivåer som har fungicid aktivitet. Stoffet er fremdeles tilstede 15–20 dager etter at behandlingen er stanset.

Terbinafin brukes ved behandling av fungale infeksjoner i hud og negler, som er forårsaket av *Trichophyton* (f.eks. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* og *Epidermophyton floccosum*.

Terbinafin har dårlig effekt mot mange gjærsopper av arten *Candida* og *Malassezia*.

I motsetning til lokalbehandling med terbinafin, har terbinafintabletter ingen effekt ved behandling av Pityriasis (Tinea) versicolor.

Enzymet skvalenepoksidase er ikke forbundet med cytokrom P450-systemet.

Klinisk sikkerhet og effekt

Onykomykose

Effekten av terbinafintabletter ved behandling av onykomykose er illustrert ved responsen hos pasienter med infeksjon i tånegl og/eller fingernegl, som deltok i tre amerikanske (USA)/kanadiske, placebokontrollerte, kliniske studier (SFD301, SF5 og SF1508).

Resultater fra første tånegl-studie – basert på undersøkelsen ved uke 48 (12 ukers behandling med 36 ukers oppfølging etter avsluttet behandling) – viste helbredelse av mykologisk infeksjon hos 70 % av pasientene, som ble definert som samtidig forekomst av negativt resultat på mikroskopitest med nativpreparater fra de rammede hudområdene (KOH-test) pluss negativ dyrking. Hos 59 % av pasientene var behandlingen effektiv (mykologisk helbredet pluss 0 % negleinvolvering eller > 5 mm vekst av ny, frisk negl); 38 % av pasientene ble mykologisk pluss klinisk helbredet (0 % negleinvolvering).

I en annen tånegl-studie av dermatofyttisk onykomykose, hvor ikke-dermatofytter også ble dyrket, ble en tilsvarende effekt mot dermatofytter påvist. Den patogene rollen til ikke-dermatofytter dyrket i nærvær av dermatofyttisk onykomykose, er ikke klarlagt. Den kliniske betydning av denne interaksjonen er ukjent.

Resultater fra fingernegl-studien – basert på undersøkelsen ved uke 24 (6 ukers behandling med 18 ukers oppfølging etter avsluttet behandling) – viste at 79 % var mykologisk helbredet, effektiv behandling hos 75 % og mykologisk pluss klinisk helbredelse hos 59 % av pasientene.

Gjennomsnittlig tid til terapeutisk respons ved onykomykose var omtrent 10 måneder i første tånegl-studie og 4 måneder i fingernegl-studien. I den første tånegl-studien var den kliniske raten for tilbakefall ca. 15 % for pasienter evaluert minst seks måneder etter klinisk helbredelse og minst ett år etter fullført terbinafinbehandling.

Soppinfeksjoner i huden (tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis) og gjærinfeksjoner i huden forårsaket av Candida-arter (f.eks. Candida albicans) der peroral behandling anses som egnet med tanke på infeksjonens sted, alvorlighetsgrad eller omfang.

Tinea corporis, tinea cruris

I de tre kontrollerte, dobbeltblindete, randomiserte multisenter-studiene, 5OR (4-ukers studie), 6-7OR (4-ukers studie) og 11-21OR (6-ukers studie), ble sikkerhet og effekt av terbinafintabletter evaluert ved behandling av tinea corporis og cruris.

I to dobbeltblindete, placebokontrollerte studier (5OR, 6-7OR) ble effekten av terbinafin 125 mg to ganger daglig evaluert hos pasienter diagnostisert med tinea corporis/cruris. Studiene omfattet totalt 46 pasienter randomisert til terbinafin og 49 til placebo. Innenfor gruppene var det ingen signifikante forskjeller med hensyn til demografi og data fra medisinsk historikk. Effekt ble vist ved negative mykologitester og reduserte kliniske symptomer og ble evaluert etter 4 uker og i oppfølgingsundersøkelsen. Direkte mikroskopi (forekomst av soppmycel i nativpreparatet) og dyrking av soppmycel i nativpreparatet (forekomst av soppvekst) ble benyttet som mykologitester. Ved avslutning av behandlingen og ved oppfølging viste begge studier minimal effekt hos placebo-behandlede pasienter, sammenlignet med effekten av peroralt administrert terbinafin.

I 5OR-studien var det ved avslutning av behandlingen oppnådd mykologisk helbredelse og reduksjon i kliniske symptomer hos henholdsvis 73 % og 54 % av pasientene behandlet to ganger daglig med terbinafin 125 mg to ganger daglig, samt hos henholdsvis 89 % og 62 % ved oppfølging, sammenlignet med 0 % av pasientene på placebo.

I 6-7OR-studien var det ved avslutning av behandlingen oppnådd mykologisk helbredelse og reduksjon i kliniske symptomer hos henholdsvis 97 % og 89 % av pasientene behandlet to ganger daglig med terbinafin 125 mg, sammenlignet med 29 % og 12 % av de placebo-behandlede pasientene. Ved oppfølging var mykologisk helbredelse og reduksjon i kliniske symptomer oppnådd hos henholdsvis 97 % og 91 % av pasientene behandlet to ganger daglig med terbinafin 125 mg, sammenlignet med 37 % og 21 % av pasientene på placebo.

I den tredje studien (11-21OR), en 6-ukers, dobbeltblindet, randomisert, multisenter-studie, ble sikkerhet og effekt av terbinafin 125 mg to ganger daglig sammenlignet med griseofulvin 250 mg to ganger daglig. 126 pasienter fra hver gruppe ble inkludert i effektanalysen. Denne studien viste at terbinafin 125 mg to ganger daglig hadde høy rate for mykologisk helbredelse (97 % og 100 % av pasientene ved avslutning av behandlingen og ved oppfølging, sammenlignet med henholdsvis 90 % og 94 % av pasientene behandlet med griseofulvin) og signifikant gunstigere reduksjon av tegn og symptomer i studiegruppen behandlet med terbinafin ved avslutning av behandlingen (93 %) og ved oppfølging (94 %), sammenlignet med komparator (henholdsvis 86 % og 87 %).

Tinea pedis

I to dobbeltblindete, kontrollerte studier ble terbinafin 125 mg to ganger daglig sammenlignet med placebo (39-40OR) og med griseofulvin 250 mg to ganger daglig (20OR) ved behandling av tinea pedis. Til begge studier ble det rekruttert pasienter med kronisk, tilbakevendende sykdom. I 39-40OR-studien rapporterte 65 % av pasientene på terbinafin mykologisk helbredelse ved oppfølging, mens ingen av de placebo-behandlede pasientene responderte. I 20OR-studien var det etter 6 ukers behandling med terbinafin en helbredelsesrate på 88 % ved oppfølging, sammenlignet med 45 % av pasientene behandlet med griseofulvin. Ved en undersøkelse etter 10 måneder viste disse pasientene en helbredelsesrate på 94 %, sammenlignet med en helbredelsesrate på 30 % for griseofulvin i samme pasientpopulasjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Terbinafin blir godt absorbert (> 70 %) etter peroral administrasjon. Etter inntak av 250 mg terbinafin ble det oppnådd et toppnivå i plasma på 1,3 mikrogram/ml etter 1,5 timer. Ved steady state (70 % steady state blir nådd etter omtrent 28 dager) var maksimal plasmakonsentrasjon gjennomsnittlig 25 % høyere enn etter en enkeltdose og plasma AUC økte med en faktor på 2,3. Basert på økningen i AUC er det beregnet en effektiv halveringstid på omtrent 30 timer. Biotilgjengeligheten til terbinafin blir bare moderat påvirket av matinntak (økning i AUC på under 20 %). Ingen dosejustering er nødvendig.

Distribusjon

Terbinafin binder seg sterkt til plasmaproteiner (99 %). Det diffunderer raskt gjennom dermis og konsentreres i det lipofile stratum corneum. Terbinafin skilles også ut i sebum, noe som fører til høye konsentrasjoner i hårfolliklene, hår og sebumrik hud. Det er videre bevist at terbinafin distribueres til negleplaten i løpet av noen få uker etter påbegynt behandling.

Biotransformasjon

Terbinafin metaboliseres raskt og i stor utstrekning av minst sju isoenzymer i cytokrom P450-systemet, med de viktigste bidragene fra CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 og CYP2C19.

Eliminasjon

Biotransformasjon fører til metabolitter som ikke har antifungal virkning, og som hovedsakelig skilles ut i urinen. Administrering av flere doser, fulgt av blodprøvetaking over lengre tid, viste trifasisk eliminering med en terminal halveringstid på omtrent 16,5 dager.

Biotilgjengelighet

På grunn av førstepassasje-metabolisme er absolutt biotilgjengelighet av terbinafin fra terbinafintabletter ca. 50 %.

Spesielle pasientgrupper

Ingen klinisk relevante aldersavhengige endringer i steady-state plasmakonsentrasjoner av terbinafin er observert.

Farmakokinetiske studier der pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min) eller med preeksisterende leversykdom har fått enkeltdoser, viser at clearance av terbinafin kan bli redusert med rundt 50 %.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

Hovedsymptomene ved akutt overdosering er gastrointestinale plager, f.eks. kvalme eller oppkast.

Toksisitet ved gjentatt dosering

I langtidsstudier (opptil ett år) på rotter og hunder ble ingen signifikante toksiske effekter sett hos noen av artene for orale doser opptil 100 mg/kg/dag. Ved høye orale doser var leveren og muligens også nyrene identifisert som potensielle målorganer.

Økning i levervekt og aktivert plasmatrombintid (aPTT) ble imidlertid sett hos hunder og aper. Disse effektene forekom hos dyrene ved doser som førte til steady-state konsentrasjon av terbinafin i plasma. Disse plasmanivåene var 2–3 ganger høyere enn plasmanivåene som førte til effekter hos mennesker etter den minimale dosen. Høyere doser ble ikke studert.

I en 32-ukers studie av toksisitet ved gjentatt dosering til aper som fikk høye orale doser av terbinafin, ble avvikende refraksjon observert i retina (NTEL/non-toxic effect level = 50 mg/kg/dag). Disse uregelmessighetene var relatert til terbinafinmetabolitter i øyevevet og forsvant etter seponering av legemidlet. De var ikke forbundet med histologiske endringer.

I 4-ukers studier førte intravenøs administrering av terbinafin til rotter (> 30 mg/kg/dag) og aper (75 mg/kg/dag) til lidelser i sentralnervesystemet, inkludert hypoaktivitet, ataksi og kramper.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Ingen uønskede hendelser relatert til fertilitet eller andre reproduksjonsmessige parametre i studier med rotter eller kaniner ble observert.

Studier med juvenile dyr

I en 8-ukers studie av oral administrering til juvenile rotter, ble det beregnet et NTEL (*non-toxic-effect level*) på nesten 100 mg/kg/dag, og det eneste funnet var økt levervekt. Hos hunder under utvikling som fikk doser på ≥ 100 mg/kg/dag (AUC-verdier som var omtrent 13 ganger (hanner) og 6 ganger (hunner) høyere enn hos barn), ble det imidlertid observert tegn på forstyrrelser i sentralnervesystemet med enkelte krampeepisoder hos noen dyr. Lignende funn har vært observert ved høy systemisk eksponering etter intravenøs administrering av terbinafin til voksne rotter og aper.

Gentoksisitet

Ved bruk av et standard utvalg av *in vitro* og *in vivo* tester av gentoksisitet, var det ingen tegn på mutagent eller klastogent potensial hos legemidlet.

Karsinogent potensial

I en 2-årig karsinogenitetsstudie med oral administrering til mus, var det ingen neoplastiske eller andre unormale funn under behandling med doser på opptil 130 mg/kg (hanner) og 156 mg/kg (hunner) per dag. I en 2-årig karsinogenitetsstudie med oral administrering til rotter, ble økt forekomst av levertumorer observert hos hanner ved høyeste dose på 69 mg/kg per dag. Disse endringene, som kan være relatert til peroksisomproliferasjon, må anses som artsspesifikke fordi de ikke ble sett i karsinogenitetstudier med mus eller i andre studier med mus, hunder og aper.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumstivelsesglykolat (Type A)
Hypromellose
Silika, kolloidal vannfri
Potetstivelse
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Tablettbeholder: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Blister: Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister (Al/PVC) eller polyetylenbeholdere (HDPE) med lukkeanordning (barnesikker).

Pakningsstørrelser:
8, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 56, 98 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

04-2919

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. februar 2005
Dato for siste fornyelse: 16. juni 2009

10. OPPDATERINGSDATO

21.02.2024