

10. april 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Terbinafin ”Hexal”**

1. **D.SP.NR.**

22607

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Terbinafin ”Hexal”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 250 mg terbinafin som terbinafinhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Tablet.

Hvide eller næsten hvide, runde, konvekse tabletter med delekærv på begge sider og mærket TER 250 på den ene side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
   1. **Terapeutiske indikationer**

Behandling af terbinafin-følsomme svampeinfektioner som tinea corporis, tinea cruris og tinea pedis (forårsaget af dermatofytter, se pkt. 5.1) som anses for at være passende på grund af infektionens placering, sværhedsgrad eller omfang.

Behandling af onykomykose (terbinafin-følsom svampeinfektion i neglene) forårsaget af dermatofytter.

Nationale anbefalinger vedrørende passende anvendelse og ordinering af antimykotiske midler bør tages i betragtning.

Bemærk! I modsætning til topikalt administreret terbinafin er oralt administreret terbinafin ikke effektivt mod pityriasis versicolor og vaginal candidiasis.

* 1. **Dosering og administration**

Dosering

*Voksne:*

250 mg én gang dagligt.

Behandlingens varighed afhænger af indikationen og infektionens sværhedsgrad.

*Hudinfektioner:*

Den sandsynlige varighed af behandlingen af tinea corporis og tinea cruris er 2-4 uger. Til tinea pedis (interdigital, plantar-/mokkasintype) kan den anbefalede behandlingsperiode være op til 6 uger.

*Onykomykose:*

Behandlingens varighed (finger- og tånegle) er for de fleste patienter mellem seks uger og tre måneder. Ved behandling af infektioner i tåneglene er tre måneder normalt tilstrækkeligt, selv om nogle få patienter kan have behov for behandling i seks måneder eller længere. Nedsat neglevækst i de første uger af behandlingen kan give et godt fingerpeg om, hvilke patienter der har behov for længere behandling.

Fuldstændigt ophør af tegn og symptomer på infektionen indtræder muligvis ikke før flere uger efter mykologisk helbredelse og ses først flere måneder efter behandlingens ophør, som er den tid, det tager for udvækst af en rask negl.

**Yderligere oplysninger om særlige populationer**

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Terbinafin-tabletter anbefales ikke hos patienter med kronisk eller aktiv leversygdom (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført tilstrækkelige undersøgelser af brugen af terbinafin-tabletter til patienter med nedsat nyrefunktion. Derfor kan brug i denne patientpopulation ikke anbefales (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Ældre population*

Der er intet, der tyder på, at ældre personer (på 65 år og derover) kræver andre doser eller får andre bivirkninger end yngre patienter. Når der ordineres terbinafin-tabletter til patienter i denne aldersgruppe, skal der tages højde for muligheden for allerede eksisterende nedsat lever- eller nyrefunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8).

*Pædiatrisk population*

Der er ingen erfaring med brug af terbinafin hos børn, og det frarådes derfor at anvende det i denne population.

Administration

Oral anvendelse.

Tabletterne tages oralt med vand. De skal helst tages på samme tidspunkt hver dag og kan tages på tom mave eller efter et måltid. Fødeindtag påvirker ikke biotilgængeligheden af terbinafin.

* 1. **Kontraindikationer**
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Terbinafin er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion.
  1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Leverfunktion

Brug af terbinafin-tabletter er ikke anbefalet til patienter med kronisk eller aktiv leversygdom. Inden der ordineres terbinafin-tabletter, skal der foretages leverfunktionsundersøgelser, da der kan opstå hepatotoksicitet hos patienter både med og uden allerede eksisterende leversygdom. Det anbefales derfor at overvåge leverfunktionsværdierne regelmæssigt (efter 4-6 ugers behandling). Terbinafin skal straks seponeres i tilfælde af forhøjede leverfunktionsværdier. Der er rapporteret om meget sjældne tilfælde af leversvigt (hvoraf nogle var med fatalt udfald eller krævede levertransplantation) hos patienter i behandling med terbinafin-tabletter. I de fleste tilfælde af leversvigt havde patienterne alvorlige underliggende systemiske sygdomme (se pkt. 4.3 og 4.8).

Patienter, der får ordineret terbinafin-tabletter, skal advares om straks at indberette ethvert tegn og symptom på uforklarlig og vedvarende kvalme, nedsat appetit, træthed, opkastning, smerte i højre side i øvre maveregion, eller gulsot, mørkfarvet urin eller lys afføring. Patienter med disse symptomer skal ophøre med at tage peroral terbinafin, og patientens leverfunktion skal straks evalueres.

Dermatologiske effekter

Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om alvorlige hudreaktioner (f.eks. Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer [DRESS]) hos patienter, der tog terbinafin-tabletter. I tilfælde af progredierende hududslæt skal behandlingen med terbinafin-tabletter seponeres.

Terbinafin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med psoriasis eller lupus erythematosus, da der er rapporteret om fremskyndet eller forværret psoriasis og kutan og systemisk lupus erythematosus efter markedsføringen.

Hæmatologiske effekter

Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om blodsygdomme (neutropeni, agranulocytose, trombocytopeni, pancytopeni) hos patienter i behandling med terbinafin-tabletter. Der skal foretages en vurdering af ætiologien bag enhver blodsygdom, der måtte opstå hos patienter i behandling med terbinafin-tabletter, og det bør overvejes at ændre behandlingsregimet og at seponere behandlingen med terbinafin-tabletter.

Nyrefunktion

Der er ikke udført tilstrækkelige undersøgelser af brug af terbinafin-tabletter til patienter med nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 50 ml/min eller serum-kreatinin > 300 mikromol/l). Brug i denne patientpopulation kan derfor ikke anbefales (se pkt. 5.2).

Interaktioner

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

Terbinafin ”Hexal” indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Andre lægemidlers effekt på terbinafin**

Plasma-clearance af terbinafin kan øges, hvis lægemidler, der inducerer metabolismen, administreres samtidig. **Rifampicin** øgede plasmaclearance af terbinafin med 100 %. Ved samtidig brug af lægemidler, der hæmmer cytochrom P450, kan plasmaclearance af terbinafin hæmmes. **Cimetidin** nedsatte plasmaclearance af terbinafin med 33 %.

Når det er nødvendigt at administrere terbinafin sammen med sådanne lægemidler, skal dosis af terbinafin justeres derefter.

**Fluconazol** øgede Cmax og AUC af terbinafin med henholdsvis 52 % og 69 % på grund af hæmning af både CYP2C9- og CYP3A4-enzymer. . Der kan opstå en lignende stigning i eksponeringen, når terbinafin administreres samtidig med andre lægemidler, som hæmmer både CYP2C9 og CYP3A4, såsom **ketoconazol** og **amiodaron**.

**Terbinafins effekt på andre lægemidler**

*Terbinafin kan forstærke effekten eller øge plasmakoncentrationen af følgende lægemidler*

Terbinafin nedsætter clearance af intravenøs **caffein** med 19 %.

**Lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres via CYP2D6**

Det er påvist i *in vitro*- og *in vivo*-forsøg, at terbinafin hæmmer CYP2D6-medieret metabolisering. Dette fund kan være af klinisk relevans for lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres via CYP2D6, særligt hvis de også har et snævert terapeutisk vindue, f.eks. visse medlemmer af følgende lægemiddelklasser: tricykliske antidepressiva (TCA’er), selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI’er), monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) type B, antiarytmika (inklusive klasse 1A, 1B og 1C) og beta-receptorblokkere (se pkt. 4.4).

Terbinafin nedsætter clearance af **desipramin** med 82 % (se pkt. 4.4).

I forsøg med raske frivillige, der blev identificeret som normal omsætter af **dextromethorphan** (et middel mod hoste og et CYP2D6-substrat), medførte administration af terbinafin, at den metaboliske ratio af dextromethorphan/dextrorphan i urin blev gennemsnitligt 16 til 97 gange højere. Terbinafin kan altså resultere i, at personer, der er normal omsætter af CYP2D6 skifter til langsom omsætter.

**Information om andre lægemidler med ingen eller kun ubetydelig interaktion med terbinafin**

Ifølge resultaterne fra studier udført *in vitro* og studier hos raske frivillige har terbinafin kun et ubetydeligt potentiale for at hæmme eller forstærke clearance af lægemidler, der metaboliseres via cytochrom P450-systemet (f.eks. terfenadin, triazolam, tolbutamid, ethinylestradiol [f.eks. i p-piller]), med undtagelse af de lægemidler, der metaboliseres via CYP2D6 (se ovenfor).

Terbinafin har ingen indvirkning på clearance af phenazon eller digoxin.

Terbinafin har ingen indvirkning på farmakokinetikken af fluconazol. Der var desuden ingen klinisk relevante interaktioner mellem terbinafin og de potentielle samtidige medicineringer co-trimoxazol (trimethoprim og sulfamethoxazol), zidovudin eller theophyllin.

Kvinder i den fertile alder

Blødningsforstyrrelser (f.eks. uregelmæssig menstruation, gennembrudsblødning, intermenstruel blødning og amenorré) er observeret hos nogle patienter, der tog terbinafin-tabletter sammen med **p-piller**. Disse hændelser er dog ikke forekommet hyppigere end hos kvinder, der tager p-piller alene.

Der foreligger ingen data, der understøtter særlige anbefalinger for kvinder i den fertile alder.

*Terbinafin kan forstærke effekten eller nedsætte plasmakoncentrationen af følgende lægemidler*

Terbinafin øger plasmaclearance af **ciclosporin** med 15 %.

Der er spontane indberetninger om en stigning eller et fald i protrombintiden hos patienter, der tog terbinafin samtidig med **warfarin**. Der er dog ikke bevist nogen årsagssammenhæng mellem indtagelsen af terbinafin og de ændringer, der er set.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ingen kliniske data vedrørende brug hos mennesker. Forsøg med rotter har ikke påvist bivirkninger på hanners eller hunners fertilitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ingen tilstrækkelige eller velkontrollerede kliniske forsøg med terbinafin til gravide.

Dyreforsøg har ikke påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

På grund af den begrænsede kliniske erfaring hos gravide og behandlingens lange varighed må terbinafin-tabletter kun anvendes under graviditet efter en nøje benefit/risk-vurdering.

Amning

Terbinafin udskilles i modermælk og kan ophobes der. Eftersom det ikke vides, om terbinafin har bivirkninger hos det diende barn, må ammende mødre ikke behandles med terbinafin-tabletter. Hvis det er nødvendigt med behandling, skal amningen ophøre.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ingen mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter, der oplever svimmelhed, skal undgå at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

* 1. **Bivirkninger**

Bivirkninger indberettet under kliniske forsøg eller efter markedsføringen er angivet efter MedDRA-systemorganklasse. Inden for hver enkelt systemorganklasse er bivirkningerne inddelt efter frekvens, med de hyppigste først. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Hyppighedskategorierne for de enkelte bivirkninger er baseret på følgende konvention:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **System-organklasse** | **Meget almindelig**  (≥ 1/10) | **Almindelig**  (≥ 1/100 til  < 1/10) | **Ikke almindelig**  (≥ 1/1.000 til  < 1/100) | **Sjælden**  (≥ 1/10.000 til  < 1/1.000) | **Meget sjælden**  (< 1/10.000 ) | **Ikke kendt** (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)\* |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** |  |  | Anæmi |  | Neutropeni  Agranulocytose  Trombocytopeni  Pancytopeni  (Se pkt. 4.4). |  |
| **Immun-systemet** |  |  |  |  | Anafylaktoid reaktion  Angioødem Kutan og systemisk lupus erythematosus | Anafylaktisk reaktion Serumsygdoms-lignende reaktion |
| **Metabolisme og ernæring** | Nedsat appetit |  |  |  |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Depression | Angst |  |  | Depressive symptomer, der er sekundære til dysgeusi |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Dysgeusi inklusive ageusi\*\*  Svimmelhed | Paræstesi  Hypoæstesi |  |  | Anosmi inklusive permanent anosmi  Hyposmi |
| **Øjne** |  | Synsnedsættelse |  |  |  | Sløret syn  Nedsat synsskarphed |
| **Øre og labyrint** |  |  | Tinnitus |  |  | Hypakusi  Nedsat hørelse |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  |  |  |  | Vasculitis |
| **Mave-tarm-kanalen** | Abdominal oppustethed  Dyspepsi  Kvalme  Abdominal-smerter  Diarré |  |  |  |  | Pancreatitis |
| **Lever**  **og galdeveje** |  |  |  | Hepatitis  Gulsot  Kolestase  Forhøjede leverenzymer (se pkt. 4.4) | Leversvigt efterfulgt af lever-transplantation eller død. I de fleste af disse tilfælde led patienterne af en alvorlig under-liggende sygdom. |  |
| **Hud og subkutane væv** | Udslæt  Urticaria |  | Lysoverfølsomhedsreaktioner (f.eks. fotodermatose, lysoverfølsomhed, allergisk reaktion og polymorft lysudslæt) |  | Erythema multiforme  Stevens Johnson-syndrom  Toksisk epidermal nekrolyse  Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)  Toksisk huderuption  Eksfoliativ dermatitis  Bulløs dermatitis  Psoriasislignende eruptioner eller forværring af psoriasis,  Alopeci | Lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Artralgi  Myalgi |  |  |  |  | Rhabdomyolyse |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** |  | Træthed | Pyreksi |  |  | Influenza-  lignende sygdom |
| **Undersøgelser** |  |  | Vægttab\*\*\* |  |  | Øget kreatin-fosfokinase i blodet |

\* Følgende bivirkninger er udledt af erfaringer med terbinafin via spontane indberetninger og litteratur efter markedsføring. Da disse bivirkninger er indberettet frivilligt fra en population af ukendt størrelse, er det ikke muligt på pålidelig vis at vurdere deres hyppighed, hvorfor de er angivet med hyppigheden ”ikke kendt”.

\*\* Dysgeusi, inklusive ageusi, som normalt ophører i løbet af nogle uger efter seponering af lægemidlet. Der er rapporteret om enkeltstående tilfælde af langvarig hypogeusi.

\*\*\* Vægttab sekundært til dysgeusi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

a) Symptomer på forgiftning

Der er rapporteret få tilfælde af overdosering (op til 5 g terbinafin), der har medført hovedpine, kvalme, smerter i øverste del af maven og svimmelhed.

b) Behandling af forgiftning

I starten skal der gives aktivt kul for at eliminere det aktive stof. Der skal gives symptomatisk behandling, hvis det er nødvendigt. Der er ingen kendt, specifik antidot.

* 1. **Udlevering**

B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: dermatologiske antimykotika til systemisk brug. ATC-kode: D01B A02

Virkningsmekanisme

Terbinafin påvirker højst specifikt svampens sterolbiosyntese i en tidlig fase. Dette medfører ergosterolmangel, intracellulær akkumulation af squalen og til slut svampecellens død. Terbinafin virker ved at hæmme squalen epoxidase i svampens cellemembran. Squalen epoxidase er ikke knyttet til cytochrom P450-enzymsystemet.

Farmakodynamisk virkning

Terbinafin er et allylamin, der har en bredspektret virkning mod svampepatogener i hud, hår og negle, herunder dermatofytter såsom *Trichophyton* (f.eks. *T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. tonsurans, T. violaceum*), *Microsporum* (f.eks. *M. canis*), *Epidermophyton floccosum* og gærceller af *Candida*-slægten (f.eks. *C. albicans*) og *Malassezia*. Ved lave koncentrationer er terbinafin fungicid over for dermatofytter, skimmelsvampe og nogle dimorfe svampe. Virkningen på gærceller er fungicid (*Malassezia furfur* [ældre navn: *Pityrosporum orbiculare*]) eller fungistatisk, afhængigt af arten.

Ved peroral administration koncentreres lægemidlet i hud, hår og negle på niveauer associeret med fungicid aktivitet. Det findes stadig der 15 til 20 dage efter seponering af behandlingen.

Terbinafin anvendes til behandling af svampeinfektioner i hud og negle, forårsaget af *Trichophyton* (f.eks. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* og *Epidermophyton floccosum*.

Terbinafin udviser ringe virkning over for mange Candida-svampe og *Malassezia*.

I modsætning til lokalt administreret terbinafin har terbinafin-tabletter ingen virkning i behandlingen af *pityriasis (tinea) versicolor*.

Enzymet squalen epoxidase er ikke knyttet til cytokrom P450-systemet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Onykomykose

Virkningen af terbinafin-tabletter til behandling af onykomykose er blevet illustreret af responset hos patienter med infektioner i tånegle og/eller fingernegle, der deltog i tre amerikanske/canadiske placebokontrollerede kliniske studier (SFD301, SF5 og SF1508).

Resultaterne af det første tånegleforsøg, baseret på vurderingen efter uge 48 (12 ugers behandling og 36 ugers opfølgning efter ophør af behandlingen), påviste mykologisk helbredelse hos 70 % af patienterne, hvilket var defineret som samtidig forekomst af et negativt mikroskopisk testresultat med native præparater fra de berørte hudområder (KOH-test) plus negativ kultur. 59 % af patienterne oplevede effektiv behandling (mykologisk helbredelse plus 0 % neglepåvirkning eller > 5 mm vækst af ny rask negl). 38 % af patienterne udviste mykologisk helbredelse plus klinisk helbredelse (0 % neglepåvirkning).

I et andet tåneglestudie berørende dermatofytisk onykomykose, hvor der også blev dyrket ikke-dermatofytter, blev der påvist en lignende virkning mod dermatofytterne. Det er ikke klarlagt, hvilken patogen rolle de ikke-dermatofytter, der blev dyrket under tilstedeværelse af dermatofytisk onykomykose, spillede. Den kliniske signifikans af denne interaktion er ukendt.

Resultaterne af fingerneglestudiet, baseret på vurderingen efter uge 24 (6 ugers behandling og 18 ugers opfølgning efter ophør af behandlingen), påviste mykologisk helbredelse hos 79 % af patienterne, effektiv behandling hos 75 % af patienterne og mykologisk helbredelse plus klinisk helbredelse hos 59 % af patienterne.

Den gennemsnitlige tid indtil terapeutisk respons ved onykomykose var cirka 10 måneder i det første tåneglestudie og fire måneder i fingerneglestudiet. I det første tåneglestudie var den kliniske recidivrate cirka 15 % hos de patienter, der blev vurderet mindst seks måneder efter opnåelse af klinisk helbredelse og mindst et år efter afslutning af terbinafinbehandlingen.

Svampeinfektioner i huden (*tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis*) og gærsvampeinfektioner i huden forårsaget af *Candida*-slægten (f.eks. *Candida albicans*), hvor oral behandling generelt anses for at være velegnet grundet infektionens placering, alvorlighedsgrad eller omfang.

*Tinea corporis, tinea cruris*

Virkningen og sikkerheden af terbinafin-tabletter til behandling af *tinea corporis* og *cruris* er blevet vurderet i tre kontrollerede, dobbeltblindede, randomiserede multicenterstudier: 5 OR (4-ugers studie), 6-7OR (4-ugers studie) og 11-21OR (6-ugers studie).

Virkningen af terbinafin 125 mg to gange dagligt hos patienter diagnosticeret med *Tinea corporis/cruris* er blevet vurderet i to dobbeltblindede, placebokontrollerede studier (5OR og 6-7OR). Studierne omfattede i alt 46 patienter, der blev randomiseret til terbinafin, og 49 patienter, der blev randomiseret til placebo. Inden for grupperne var der ingen signifikante forskelle i de demografiske og anamnestiske data . Virkningen blev påvist- ved negative mykologiske test og færre kliniske symptomer og blev vurderet efter 4 uger og ved den opfølgende undersøgelse. De mykologiske test blev udført ved direkte mikroskopi (forekomst af svampemycelium i nativpræparatet) og dyrkning af svampemycelium fra nativpræparatet (forekomst af svampevækst). Ved afslutningen af behandlingen og ved opfølgningen blev der i begge studier påvist minimal virkning hos de placebobehandlede patienter sammenlignet med virkningen af oralt administreret terbinafin. I studie 5OR var der opnået mykologisk helbredelse og færre kliniske symptomer hos hhv. 73 % og 54 % af de patienter, der blev behandlet med terbinafin 125 mg to gange dagligt, ved afslutningen af behandlingen, og hos hhv. 89 % og 62 % ved opfølgningen, sammenlignet med 0 % hos de placebobehandlede patienter.

I studie 6-7OR var der opnået mykologisk helbredelse og færre kliniske symptomer hos hhv. 97 % og 89 % af de patienter, der blev behandlet med terbinafin 125 mg to gange dagligt, ved behandlingens afslutning, sammenlignet med hhv. 29 % og 12 % hos de placebobehandlede patienter. Ved opfølgningen var der opnået mykologisk helbredelse og færre kliniske symptomer hos hhv. 97 % og 91 % af de patienter, der blev behandlet med terbinafin 125 mg to gange dagligt, sammenlignet med 37 % og 21 % hos de placebobehandlede patienter.

I det tredje studie (11-21OR), der var et 6-ugers dobbeltblindet, randomiseret multicenterstudie, blev der foretaget en sammenligning af virkningen og sikkerheden af terbinafin 125 mg to gange dagligt over for griseofulvin 250 mg to gange dagligt. 126 patienter fra hver gruppe blev inkluderet i effektanalysen. Studiet vise, at terbinafin 125 mg to gange dagligt medførte en højere forekomst af mykologisk helbredelse (hhv. 97 % og 100 % af patienterne ved behandlingens afslutning og ved opfølgningen, sammenlignet med hhv. 90 % og 94 % hos de patienter, der blev behandlet med griseofulvin) og en signifikant større reduktion i tegn og symptomer i den terbinafinbehandlede gruppe ved behandlingens afslutning (93 %) og ved opfølgningen (94 %), sammenlignet med komparatoren (hhv. 86 % og 87 %).

*Tinea pedis*

I to dobbeltblindede, kontrollerede studier er terbinafin 125 mg to gange dagligt blevet sammenlignet med placebo (39-40OR) og med griseofulvin 250 mg to gange dagligt (20OR) til behandling af *tinea pedis*. I begge studier blev der rekrutteret patienter med kronisk, recidiverende sygdom. I studie 39-40OR rapporterede 65 % af de patienter, der fik terbinafin, om mykologisk helbredelse ved opfølgningen, hvorimod ingen af de placebobehandlede patienter responderede. I studie 20OR blev der efter 6 ugers behandling med terbinafin opnået helbredelse hos 88 % ved opfølgningen, sammenlignet med 45 % hos de patienter, der fik griseofulvin. I en undersøgelse efter 10 måneder var helbredelsesraten hos disse patienter 94 % sammenlignet med en helbredelsesrate på 30 % med griseofulvin i samme patientpopulation.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Terbinafin absorberes godt (> 70 %) efter oral administration. Efter indtagelse af 250 mg terbinafin blev der opnået maksimale plasmakoncentrationer på 1,3 mikrogram/ml efter 1,5 time. Ved steady state (70 % steady state opnås efter cirka 28 dage) var den maksimale plasmakoncentration i gennemsnit 25 % højere end efter en enkelt dosis, og plasma-AUC var 2,3 gange højere. På baggrund af stigningen i AUC er den beregnede effektive halveringstid ca. 30 timer. Terbinafins biotilgængelighed påvirkes kun i moderat grad af fødeindtagelse (stigning i AUC på under 20 %). Dosisjustering er ikke nødvendig.

Fordeling

Terbinafin binder stærkt til plasmaproteiner (99 %). Det diffunderer hurtigt gennem dermis og koncentreres i det lipofile stratum corneum. Terbinafin udskilles også i sebum, hvilket medfører høje koncentrationer i hårfollikler, hår og sebum-rig hud. Der er desuden tegn på, at terbinafin fordeles ud i corpus unguis i løbet af de første uger efter iværksættelse af behandlingen.

Biotransformation

Terbinafin metaboliseres hurtigt og omfattende af mindst syv isoenzymer i cytochrom P450-systemet, med store bidrag fra CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 og CYP2C19.

Elimination

Biotransformationen resulterer i metabolitter, der er uden antimykotisk aktivitet, og som overvejende udskilles i urinen. Administration af flere doser efterfulgt af omfattende blodprøver viste en trifasisk elimination med en terminal halveringstid på cirka 16,5 dage.

Biotilgængelighed

Som følge af first pass-metabolismen er den absolutte biotilgængelighed af terbinafin fra terbinafin-tabletter cirka 50 %.

Særlige patientgrupper

Der er ikke observeret nogen klinisk relevante aldersbetingede ændringer i steady state-plasmakoncentrationer af terbinafin.

Farmakokinetiske forsøg med enkeltdoser har vist, at terbinafins clearance kan være reduceret med cirka 50 % hos patienter med nyreinsufficiens (kreatinin-clearance < 50 ml/min) eller med eksisterende leversygdom.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Akut toksicitet

De vigtigste symptomer på en akut overdosering består af gastrointestinale gener, f.eks. kvalme eller opkastning.

Toksicitet efter gentagne doser

Langtidsforsøg (op til 1 år) med rotter og hunde viser ingen markant toksisk effekt hos nogen af dyrearterne ved perorale doser på op til ca. 100 mg/kg pr. dag. Ved høje perorale doser blev leveren og muligvis også nyrerne identificeret som mulige målorganer.

På den anden side blev der set stigninger i leverens vægt og den aktiverede plasmatrombintid (aPTT) hos hunde og aber. Disse virkninger forekom hos dyr ved sådanne doser, der resulterede i steady state-koncentrationer af terbinafin i plasma. Disse plasmaniveauer var 2-3 gange højere end plasmaniveauer, der medfører virkninger hos mennesker efter den minimale dosis. Højere doser blev ikke undersøgt.

I et 32-ugers studie af toksicitet efter gentagne doser hos aber, der fik høje orale doser terbinafin, kunne der observeres refraktile uregelmæssigheder i retina (ikke-toksisk virkningsniveau = 50 mg/kg/dag). Disse uregelmæssigheder var forbundet med forekomsten af terbinafin-metabolitter i okulært væv og forsvandt ved seponering af lægemidlet. De var ikke forbundet med histologiske ændringer.

I 4-ugers forsøg resulterede intravenøs administration af terbinafin hos rotter (> 30 mg/kg/dag) og aber (75 mg/kg/dag) i lidelser i centralnervesystemet, herunder hypoaktivitet, ataksi og kramper.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der blev ikke observeret bivirkninger i forbindelse med fertilitet og andre reproduktionsparametre i studier med rotter eller kaniner.

Studier hos unge dyr

I et 8-ugers studie med oral administration hos unge rotter blev der beregnet et *ikke-toksisk-effektniveau* (NTEL) på næsten 100 mg/kg/dag, og det eneste fund var forhøjet levervægt. Hos modnende hunde ved doser på ≥ 100 mg/kg/dag (AUC-værdier på cirka 13x (hanner) og 6x (hunner) værdien hos børn) blev der observeret tegn på forstyrrelser af centralnervesystemet (CNS) med enkeltepisoder af kramper hos enkelte dyr. Tilsvarende fund er observeret ved høj systemisk eksponering efter intravenøs administration af terbinafin til voksne rotter og aber.

Genotoksicitet

I en række standardtest af genotoksiciteten *in vitro* og *in vivo* var der ingen tegn på mutagent eller klastogent potentiale for produktet.

Karcinogent potentiale

Der blev i et 2-årigt oralt karcinogenicitetsstudie med mus ikke observeret neoplastiske eller andre abnorme fund under behandling ved doser på op til 130 mg/kg (hanner) og 156 mg/kg (hunner) dagligt. Der blev i et 2-årigt karcinogenicitetsstudie med rotter observeret en øget forekomst af levertumorer hos hanner ved den højeste dosis på 69 mg/kg dagligt. Disse ændringer, der kan være forbundet med peroxisomal proliferation, skal anses som specifikke for den pågældende art, eftersom de ikke blev set i karcinogenicitetsstudiet med mus eller i andre studier med mus, hunde eller aber.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
   1. **Hjælpestoffer**

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Hypromellose

Silica, kolloid vandfri

Kartoffelstivelse

Magnesiumstearat

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

4 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Tabletbeholder: Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Blister: Opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister (Al/PVC) eller polyethylentabletbeholder (HDPE) (åbningssikret).

Pakningsstørrelser:

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler for bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

HEXAL A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

Danmark

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER/NUMRE**

37183

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. januar 2005

Dato for seneste fornyelse: 16. juni 2009

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

10. april 2024