FASS

Terbinafin Hexal

Sandoz AS

Tablett 250 mg

(Vita eller nästan vita, runda, konvexa tabletter, skårade på båda sidorna, märkta TER 250 på en sida.)

Hudpreparat, svampmedel för systemiskt bruk.

Aktiv substans:

Terbinafin

ATC-kod:

D01BA02

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2024-02-29.

Indikationer

Behandling av terbinafinkänsliga svampinfektioner som *Tinea corporis, Tinea cruris* och *Tinea pedis* (orsakade av dermatofyter, se avsnitt Farmakodynamik) när oral behandling anses lämplig på grund av infektionens lokalisering, svårighetsgrad och utbredning.

Behandling av onykomykos (terbinafinkänslig svampinfektion i naglarna) orsakad av dermatofyter.

Hänsyn bör tas till nationella rekommendationer om lämplig användning och förskrivning av antimykotika.

Obs: I motsats till terbinafin för lokalt bruk är oralt terbinafin inte effektivt mot *pityriasis versicolor* och vaginal kandidainfektion.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Terbinafin är kontraindicerat för patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Dosering

Dosering

Vuxna
250 mg en gång dagligen.

Behandlingstiden varierar beroende på indikation och infektionens svårighetsgrad.

Hudinfektioner
Normal behandlingstid för, *Tinea corporis* och *Tinea cruris* är 2–4 veckor. För *Tinea pedis* (mellan tårna, på fotsulorna/mockasinlik) kan upp till 6 veckors behandling behövas.

Onykomykos
Behandlingstiden (finger- och tånaglar) är för de flesta patienter mellan 6 veckor och 3 månader. Vid behandling av infektion i tånaglarna är 3 månader vanligen tillräckligt, men ett fåtal patienter kan behöva behandlas i 6 månader eller längre. Dålig nageltillväxt under behandlingens första veckor kan vara ett tecken på att längre behandling kan behövas.

Fullständig utläkning av infektionen uppnås eventuellt inte förrän ett flertal veckor efter den mykologiska läkningen och märks först flera månader efter att behandlingen avslutats, vilket är den tid det tar för en frisk nagel att växa ut.

Tilläggsinformation för särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion
Terbinafintabletter rekommenderas inte för patienter med kronisk eller aktiv leversjukdom (se avsnitten Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Patienter med nedsatt njurfunktion
Användning av terbinafintabletter har inte studerats tillräckligt väl hos patienter med nedsatt njurfunktion och rekommenderas därför inte för denna population (se avsnitten Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Äldre population
Det finns ingen evidens för att äldre patienter (65 år och äldre) behöver andra doseringar eller upplever andra biverkningar än yngre patienter. Vid förskrivning av terbinafintabletter till patienter i denna åldersgrupp bör hänsyn tas till möjlig nedsättning av lever- eller njurfunktionen (se avsnitten Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Pediatrisk population
Erfarenheten från användning av terbinafin hos barn saknas och användning hos denna population rekommenderas inte.

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna tas oralt med vatten. De ska helst ta vid samma tid varje dag och kan tas på fastande mage eller efter en måltid. Terbinafins biotillgänglighet påverkas inte av födointag.

Varningar och försiktighet

Leverfunktion
Terbinafintabletter rekommenderas inte för patienter med kronisk eller aktiv leversjukdom. Innan terbinafintabletter skrivs ut ska leverfunktionstester utföras, eftersom levertoxicitet kan förekomma hos patienter med och utan leversjukdom sedan tidigare. Därför rekommenderas regelbunden uppföljning med leverfunktionstest (efter 4–6 veckors behandling). Terbinafin ska sättas ut omedelbart om leverfunktionstest visar förhöjda värden. Mycket sällsynta fall av allvarlig leversvikt (som i vissa fall haft dödlig utgång eller krävt levertransplantation) har rapporterats hos patienter som behandlas med terbinafintabletter. I de flesta fallen av leversvikt hade patienterna allvarliga underliggande systemiska sjukdomar (se avsnitten Kontraindikationer och Biverkningar). Patienter som ordineras terbinafintabletter bör varnas om att de omedelbart måste rapportera tecken och symtom som oförklarligt ihållande illamående, nedsatt aptit, utmattning, kräkning, smärta i bukens övre högra del, gulsot, mörk urin eller ljus avföring. Patienter med dessa symtom bör omedelbart avbryta den orala behandlingen med terbinafin och patientens leverfunktion måste omedelbart bedömas.

Dermatologiska effekter
Allvarliga hudreaktioner (t.ex. Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsorsakade utslag med eosinofili och systemiska symtom [DRESS]) har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter som tar terbinafintabletter. Om progressiva hudutslag uppträder ska behandlingen med terbinafintabletter avbrytas.

Terbinafin ska användas med försiktighet hos patienter med psoriasis eller lupus erythematosus sedan tidigare, eftersom försämring av psoriasis och kutan och systemisk lupus erythematosus har rapporterats efter introduktionen på marknaden.

Hematologiska effekter
Mycket sällsynta fall av blodsjukdomar (neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni, pancytopeni) har rapporterats hos patienter som behandlas med terbinafintabletter. Etiologin för blodsjukdomar som uppträder hos patienter som behandlas med terbinafintabletter bör utvärderas och man bör överväga en eventuell ändring av läkemedelsbehandlingen, även utsättning av behandlingen med terbinafintabletter.

Njurfunktion
Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/minut eller serumkreatinin på > 300 mikromol/l) har behandling med terbinafintabletter inte studerats tillräckligt väl och rekommenderas därför inte (se avsnitt Farmakokinetik).

Samverkningar
In vitro- och *in vivo*-studier har visat att terbinafin hämmar CYP2D6-metabolismen (se avsnitt Interaktioner).

Terbinafin Hexal innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Interaktioner
Effekt av andra läkemedel på terbinafin
Plasmaclearance av terbinafin kan öka om läkemedel som inducerar metabolism administreras samtidigt. **Rifampicin** ökade plasmaclearance av terbinafin med 100 %. Vid samtidig användning av läkemedel som hämmar cytokrom P450 kan plasmaclearance av terbinafin hämmas. **Cimetidin** minskade plasmaclearance av terbinafin med 33 %.
Om samtidig administrering av sådana läkemedel är nödvändigt ska doseringen av terbinafin justeras i enlighet med detta.

Flukonazol ökade C_{max} och AUC för terbinafin med 52 % respektive 69 % på grund av hämning av både CYP2C9- och CP3A4-enzymerna. En liknande exponeringsökning kan uppträda vid samtidig administrering av andra läkemedel som hämmar både CYP2C9 och CYP3A4, såsom **ketokonazol** och **amiodaron**.

Effekten av terbinafin på andra läkemedel

Terbinafin kan förstärka effekten eller öka plasmakoncentrationen av följande läkemedel

Terbinafin minskade clearance av intravenöst administrerat **koffein** med 19 %.

Läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6

In vitro- och *in vivo*-studier har visat att terbinafin hämmar den CYP2D6-medierade metabolismen. Dessa fynd kan ha klinisk relevans för läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6, i synnerhet om de dessutom har ett smalt terapeutiskt fönster, t.ex. vissa medlemmar av följande läkemedelsklasser: tricykliska antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) typ B, antiarytmika (inklusive klasserna 1A, 1B och 1C) och betablockerare (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Terbinafin minskade clearance av **desipramin** med 82 % (se avsnitt Varningar och försiktighet).

I studier med friska personer som identifierades som snabba metaboliserare av **dextrometorfan** (hostdämpande medel och CYP2D6-probsubstrat) ökade terbinafin den metabola kvoten av dextrometorfan/dextrorfan i urinen 16–97 gånger i genomsnitt. Därmed kan terbinafin omvandla snabba CYP2D6-metaboliserare till långsamma.

Information om andra läkemedel som orsakar inga eller mindre interaktioner när de används samtidigt med terbinafin

In vitro-studier och studier på friska frivilliga har visat att terbinafin endast har obetydlig potential att hämma eller öka clearance av läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450-systemet (t.ex. terfenadin, triazolam, tolbutamid etinylestradiol [t.ex. p-piller]) med undantag för läkemedel som metaboliseras via CYP2D6 (se ovan).

Terbinafin har ingen effekt på clearance av fenazon eller digoxin.

Terbinafin har ingen effekt på farmakokinetiken för flukonazol. Inte heller förekom någon kliniskt relevant interaktion mellan terbinafin och de potentiella samtidiga läkemedlen kotrimoxazol (trimetoprim och sulfametoxazol), zidovudin eller teofyllin.

Fertila kvinnor

Menstruationsrubbningar (t.ex. oregelbunden menstruation, genombrottsblödning, blödning mellan menstruationerna och utebliven menstruation) har observerats hos en del patienter som tar terbinafin samtidigt med **p-piller**. Dessa rubbningar har emellertid inte förekommit oftare än hos kvinnor som enbart tar p-piller.

Det saknas data till stöd för särskilda rekommendationer för fertila kvinnor.

Terbinafin kan försvaga effekten eller minska plasmakoncentrationen av följande läkemedel

Terbinafin ökade plasmaclearance av **ciklosporin** med 15 %.

Spontanrapporter om förlängd eller förkortad protrombintid har förekommit hos patienter som tar terbinafin samtidigt med **warfarin**. Inget orsakssamband har dock kunnat påvisas mellan intaget av terbinafin och de observerade förändringarna.

Graviditet

Det finns inga adekvata eller väl kontrollerade kliniska prövningar av terbinafin hos gravida kvinnor.

Data från djurstudier har inte visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

På grund av den begränsade kliniska erfarenheten från gravida kvinnor och den långa behandlingstiden ska terbinafintabletter endast användas under graviditet efter en noggrann nytta/riskbedömning.

Amning

Terbinafin utsöndras i bröstmjölk och kan ansamlas i mjölken. Eftersom det är okänt om terbinafin orsakar biverkningar hos spädbarn som ammas ska ammande mödrar inte behandlas med terbinafintabletter. Om behandling är nödvändig ska amningen avbrytas.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om användning hos människa. Studier på råttor har inte visat på några negativa effekter på han- eller hondjurens fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Inga studier har gjorts av terbinafintabletternas effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter som upplever yrsel som biverkning bör undvika att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Biverkningar från kliniska studier eller erfarenhet efter introduktion på marknaden listas enligt MedDRA-organsystemklass. Inom varje organsystemklass presenteras biverkningarna enligt förekomstfrekvens med de vanligaste rektionerna först. Inom varje frekvensområde presenteras biverkning arna enligt fallande allvarlighetsgrad.
Motsvarande frekvenskategori för varje biverkning är baserad på följande konvention:
Mycket vanliga (≥ 1/10)
Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)
Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)
Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000)
Mycket sällsynta (< 1/10 000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystemklass	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1000 till < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*
Blodet och lymfsystemet			Anemi		Neutropeni Agranulocytos Trombocytopeni Pancytopeni	

Organsystemklass	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1000 till < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*
					(Se avsnitt Varningar och försiktighet)	
Immunsystemet					Anafylaktoid reaktion Angioödem Kutan och systemisk lupus erythematosus	Anafylaktisk reaktion Serumsjukelikknande reaktion
Metabolism och nutrition	Aptitförlust					
Psykiatriska tillstånd		Depression	Oro			Depressionssymtom som beror på dysgeusi
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Dysgeusi inklusive ageusi** Yrsel	Parestesi Hypoestesi			Anosmi, inklusive permanent anosmi Hyposmi
Ögon		Nedsatt syn				Dimsyn, nedsatt synskärpa
Öron och balansorgan			Tinnitus			Hypoakusi Nedsatt hörsel
Blodkärl						Vaskulit
Magtarmkanalen	Svullen buk Dyspepsi Illamående Magsmärta Diarré					Pankreatit
Lever och gallvägar				Leversvikt Leverinflammation Gulsot Kolestas Förhöjda leverenzymer (se avsnitt Varningar och försiktighet)	Leversvikt, som leder till levertransplantation eller dödsfall. I de flesta fallen hade patienterna allvarliga underliggande sjukdomar.	

Organsystemklass	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1000 till < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag Urtikaria		Fotosensitivitetsreaktioner (t.ex. fotodermatos, fotosensitivitet, allergisk reaktion och polymorft ljusutslag)		Erythema multiforme Stevens-Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) Toxiska hudförändringar Exfoliativ dermatit Bullös dermatit Psoriaforma hudförändringar eller exacerbationer av psoriasis Alopeci	Läkemedelsorsakade utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi Myalgi					Rabdomyolys
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet	Feber			Influensaliknande sjukdom
Undersök-ningar och provtagningar			Viktminskning ***			Förhöjt blodkreatinfosfokinas

* Följande biverkningar härstammar från erfarenhet med terbinafin efter introduktion på marknaden i form av spontana fallrapporter och litteraturfall. Eftersom dessa reaktioner har rapporterats frivilligt från en population av okänd storlek, är det inte möjligt att på ett tillförlitligt sätt uppskatta biverkningarnas förekomstfrekvens, vilken således anges som ingen känd frekvens.
** Dysgeusi, inklusive ageusi, som oftast går över inom ett antal veckor efter att behandlingen avslutats. Enstaka fall av längre perioder av hypogeusi har rapporterats.
*** Viktminskning som beror på dysgeusi.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

a. Symtom på intoxikation
Det har rapporterats om ett fåtal fall av överdosering (upp till 5 g terbinafin), vilka har orsakat huvudvärk, illamående, smärta i övre delen av buken och yrsel.

b. Behandling av intoxikation
Initialt ska aktivt kol ges för att eliminera den aktiva substansen. Symtomatisk behandling ska ges vid behov. Någon specifik antidot är inte känd.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism
Terbinafin hämmar svampars sterolbiosyntes mycket specifikt i ett tidigt stadium. Detta leder till ergosterolbrist, intracellulär ackumulering av squalen och slutligen till att svampcellen dör. Terbinafin verkar genom att hämma squalenepoxidas i svampens cellmembran. Squalenepoxidas är inte kopplat till cytokrom P450-enzymsystemet.

Farmakodynamisk effekt
Terbinafin är en allylamin med ett brett antimykotiskt spektrum verksamt mot svamppatogener i hud, hår och naglar såsom dermatofyter som *Trichophyton* (t.ex. *T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. tonsurans, T. violaceum*), *Microsporum* (t.ex. *M. canis*), *Epidermophyton floccosum*, och svampar av arten *Candida* (t.ex. *C. albicans*) och *Malassezia*. Vid låga koncentrationer har terbinafin fungicid effekt mot dermatofyter, mögelsvamp och vissa dimorfa svampar. Effekten mot jästsvampar är fungicid (*Malassezia furfur* [gammalt namn: *Pityrosporum orbiculare*]) eller fungistatisk beroende på art.

Vid oral administrering uppnås läkemedelskoncentrationer i hud, hår och naglar. Dessa koncentrationer ger fungicid effekt som kvarstår i 15– 20 dagar efter avslutad behandling.

Terbinafin används för behandling av svampinfektioner i hud och naglar, vilka är orsakade av Trichophyton (t.ex. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* och *Epidermophyton floccosum*.

Terbinafin har ringa effekt mot många jästsvampar av Candida-art och *Malassezia*.

Terbinafintabletterna har, i motsats till lokalt administrerat terbinafin, ingen effekt vid behandling av *pityriasis (Tinea) versicolor*.

Enzymet squalenepoxidas är inte förenat med cytokrom P450-systemet.

Klinisk effekt och säkerhet

Onykomykos

Effekten av terbinafintabletter för behandling av nagelsvamp (onykomykos) exemplifieras av hur patienter med svampinfektion i tånaglarna och/eller fingernaglarna svarat på behandlingen i tre kliniska placebokontrollerade studier som utfördes i USA/Kanada (SFD301, SF5 och SF1508).

Resultaten av den första tånagelstudien – baserat på bedömningen vecka 48 (12 veckors behandling och 36 veckors uppföljning efter avslutad behandling) – visade att 70 % av patienterna blivit botade enligt mykologiska kriterier, vilket definierades som negativt resultat av mikroskopisk undersökning av nativa preparat från de drabbade hudområdena (KOH-prov) och samtidigt negativt odlingsresultat. Hos 59 % av patienterna var behandlingen effektiv (mykologisk läkning samt 0 % av nageln angripen eller > 5 mm utväxt av ny och frisk nagel); 38 % av patienterna var mykologiskt och kliniskt botade (0 % av nageln angripen).

I den andra tånagelstudien med patienter med tånaglar angripna av dermatofyter där också icke-dermatofyter odlades, konstaterades en liknande effekt mot dermatofyter. Den patogena rollen hos icke-dermatofyter, som odlas i närvaro av dermatofytisk onykomykos, har inte klarlagts. Den kliniska betydelsen av denna interaktion är okänd.

Resultaten av fingernagelstudien – baserat på bedömningen vecka 24 (6 veckors behandling och 18 veckors uppföljning efter avslutad behandling) – visade att 79 % av patienterna var mykologiskt botade, att behandlingen var effektiv hos 75 % och att 59 % var både mykologiskt och kliniskt botade.

Genomsnittstiden till terapeutisk respons vid onykomykos var cirka 10 månader i den första tånagelstudien och 4 månader i fingernagelstudien. I den första tånagelstudien var den kliniska återfallsfrekvensen cirka 15 % för patienter vars tillstånd bedömdes tidigast sex månader efter klinisk läkning och tidigast ett år efter avslutad terbinafinbehandling.

Svampinfektioner i huden (*tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea pedis*) och hudinfektioner orsakade av jästsvampar av släktet *Candida* (t.ex. *Candida albicans*) i fall där behandling med oralt preparat i allmänhet anses lämplig på grund av infektionens lokalisering, svårighetsgrad eller utbredning

Tinea corporis, tinea cruris

I de tre randomiserade, kontrollerade dubbelblindade multicenterstudierna 5OR (4-veckorsstudie), 6-7OR (4-veckorsstudie) och 11-21OR (6-veckorsstudie) bedömdes effekten och säkerheten av terbinafintabletter vid behandling av *tinea corporis* och *tinea cruris*.

I två dubbelblindade, placebokontrollerade studier (5OR, 6-7OR) bedömdes effekten av terbinafin 125 mg två gånger dagligen hos patienter med diagnosen *tinea corporis/cruris*. I studierna randomiserades totalt 46 patienter till att få terbinafin och 49 till att få placebo. Inom grupperna fanns inga signifikanta skillnader när det gällde demografiska och anamnestiska uppgifter. Effekten bedömdes enligt negativt resultat i mykologiska tester och klinisk symtomlindring. Bedömningen gjordes efter 4 veckor och under uppföljningsundersökningen. För mykologisk testning användes direkt mikroskopering (förekomst av svampmycelier i nativpreparatet) och odling av svampmycelier ur nativpreparatet (förekomst av svamptillväxt). Vid behandlingens slut och vid uppföljningen visade båda studierna minimal effekt hos de patienter som behandlats med placebo i jämförelse med effekten av oralt administrerat terbinafin. I studien 5OR blev 73 % av patienterna som tagit terbinafin 125 mg två gånger dagligen mykologiskt botade och 54 % upplevde klinisk symtomlindring i slutet av behandlingen. Motsvarande siffror vid tidpunkten för uppföljningen var 89 % respektive 62 %, medan siffran var 0 % vid båda tidpunkterna i patientgruppen som fick placebo. I studien 6-7OR blev 97 % av patienterna som tagit terbinafin 125 mg två gånger dagligen

mykologiskt botade och 89 % upplevde klinisk symtomlindring i slutet av behandlingen. Motsvarande siffror för patienterna som fått placebo var 29 % respektive 12 %. Vid uppföljningen konstaterades att 97 % av patienterna som tagit terbinafin 125 mg två gånger dagligen blivit mykologiskt botade och att 91 % upplevt klinisk symtomlindring. Motsvarande siffror i patientgruppen som fått placebo var 37 % respektive 21 %.

I den tredje studien (11-21OR), en dubbelblindad, randomiserad multicenterstudie i 6 veckor, jämfördes effekt och säkerhet av terbinafin 125 mg två gånger dagligen med griseofulvin 250 mg två gånger dagligen. I vardera gruppen ingick 126 patienter i effektanalysen. Denna studie visade att terbinafin 125 mg två gånger dagligen ger en hög andel mykologisk läkning (97 % av patienterna vid behandlingens slut och 100 % vid uppföljningen, medan siffrorna för patienter som fått behandling med griseofulvin var 90 % respektive 94 %). En signifikant större minskning av tecken och symtom sågs vid behandlingens slut (93 %) och vid uppföljningen (94 %) bland de patienter som behandlats med terbinafin än bland dem som behandlats med jämförelsepreparatet (86 % respektive 87 %).

Tinea pedis
I två dubbelblindade, kontrollerade studier jämfördes terbinafin 125 mg två gånger dagligen med placebo (39-40OR) och med griseofulvin 250 mg två gånger dagligen (20OR) för behandling av *tinea pedis*. Till båda studierna rekryterades patienter med kronisk, återkommande sjukdom. I studien 39-40OR rapporterades mykologisk läkning vid uppföljningen hos 65 % av patienterna som fått behandling med terbinafin, medan ingen av patienterna som fått placebo svarade på behandlingen. I studien 20OR var 88 % av patienterna botade vid uppföljningen efter 6 veckors behandling med terbinafin, jämfört med 45 % av patienterna som behandlats med griseofulvin. Vid en undersökning 10 månader senare konstaterades läkning hos 94 % av dessa patienter, jämfört med 30 % hos patienterna i samma population som fått griseofulvin.

Farmakokinetik

Absorption
Terbinafin absorberas väl efter oral administrering (> 70 %). Vid intag av 250 mg terbinafin nåddes maximala plasmanivåer på 1,3 mikrogram/ml efter 1,5 timmar. Vid steady state (70 % steady state uppnås efter cirka 28 dagar) var den maximala plasmakoncentrationen i genomsnitt 25 % högre än efter en engångsdos, och plasma-AUC-värdet ökade med faktorn 2,3. På basis av ökningen i AUC kan en effektiv halveringstid på cirka 30 timmar beräknas. Biotillgängligheten av terbinafin påverkas endast måttligt av födointag (ökning av AUC med under 20 %). Ingen dosjustering krävs.

Distribution
Terbinafin binder starkt till plasmaproteiner (99 %). Det diffunderar snabbt genom dermis och koncentreras i det lipofila hornlagret. Terbinafin utsöndras också i talg, vilket leder till höga koncentrationer i hårfolliklar, hår och talgrik hud. Det finns dessutom bevis för att terbinafin distribueras till nagelplattan inom de första veckorna efter påbörjad behandling.

Metabolism
Terbinafin metaboliseras snabbt och omfattande av minst sju isoenzymer i cytokrom P450-systemet, huvudsakligen av CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 och CYP2C19.

Eliminering
Biotransformationen resulterar i metaboliter utan antimykotisk aktivitet, och dessa utsöndras huvudsakligen i urinen. Omfattande blodprovstagning efter administrering av flera doser visade på eliminering i tre faser med en terminal halveringstid på cirka 16,5 dygn.

Biotillgänglighet

På grund av första passage-metabolism är den absoluta biotillgängligheten av terbinafin vid intag av terbinafintabletter cirka 50 %.

Särskilda patientgrupper

Inga kliniskt relevanta åldersrelaterade förändringar av terbinafins plasmakoncentrationer vid steady state har observerats.

Farmakokinetiska studier med engångsdoser har visat att clearance av terbinafin kan minska med cirka 50 % hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) eller preexisterande leversjukdom.

Prekliniska uppgifter

Akut toxicitet

De viktigaste symtomen vid akut överdosering är gastrointestinala besvär, t.ex. illamående eller kräkningar.

Allmäntoxicitet

I långtidsstudier (upp till 1 år) på råtta och hund sågs inga markanta toxiska effekter hos något av djurslagen vid orala doser på upp till 100 mg/kg/dag. Vid högre orala doser identifierades levern och möjligen också njurarna som potentiella målorgan.

Å andra sidan observerades ökad levervikt och förlängd aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) hos hund och apa. Dessa effekter förekom hos djuren vid doser som resulterade i en steady state-koncentration av terbinafin i plasma. Dessa plasmanivåer var 2–3 gånger högre än de plasmanivåer som ledde till effekt hos människa efter den lägsta dosen. Högre doser studerades inte.

I en 32-veckors toxicitetsstudie av upprepad dosering till apor, som fick höga orala doser terbinafin, observerades refraktionsrubbningar i näthinnan (*icke-toxisk effektnivå* = 50 mg/kg/dag). Dessa rubbningar hade samband med förekomsten av terbinafinmetaboliter i ögonvävnaden och försvann efter utsättning av läkemedlet. De sattes inte i samband med histologiska förändringar.

I 4 veckor långa studier resulterade intravenös administrering av terbinafin till råtta (> 30 mg/kg/dag) och apa (75 mg/kg/dag) i störningar på centrala nervsystemet med hypoaktivitet, ataxi och kramper.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Inga negativa effekter på fertiliteten eller andra reproduktionsparametrar observerades i studier på råtta eller kanin.

Studier på juvenila djur

I en 8-veckorsstudie med oral administrering till juvenila råttor beräknades en *icke-toxisk effektnivå* på närmare 100 mg/kg/dag, och det enda fyndet var ökad levervikt. Hos växande hundar sågs dock tecken på störningar i centrala nervsystemet (CNS) med enstaka krampepisoder hos vissa djur, vid doser på ≥ 100 mg/kg/dag (AUC-värden cirka 13x (handjur) och 6x (hondjur) högre än hos barn). Liknande fynd har observerats vid hög systemisk exponering efter intravenös administrering av terbinafin till vuxna råttor och apor.

Gentoxicitet

Vid analys av gentoxicitet utförd med ett antal standardtester *in vitro* och *in vivo* fann man inga belägg för någon mutagen eller klastogen potential hos läkemedlet.

Karcinogenicitet

I en 2-årig oral karcinogenicitetsstudie på mus sågs inga neoplastiska eller andra onormala fynd under behandling med doser på upp till 130 mg/kg (handjur) och 156 mg/kg (hondjur) per dag. I en 2-årig oral karcinogenicitetsstudie på råtta observerades en ökad incidens av levertumörer hos handjuren vid den högsta dosen på 69 mg/kg per dag. Dessa förändringar, som kan ha samband med peroxisomproliferation, bör betraktas som artspecifika eftersom de inte sågs i karcinogenicitetsstudien på möss eller i andra studier på möss, hundar och apor.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En tablett innehåller 250 mg terbinafin som terbinafinhydroklorid.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Hypromellos
Vattenfri kolloidal kiseloxid
Potatisstärkelse
Magnesiumstearat

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för terbinafin är framtagen av företaget Novartis för Lamisil, Lamisil Dermspray, Lamisil®, Lisimal

Miljörisk: Användning av terbinafin har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Terbinafin bryts ned i miljön.
Bioackumulering: Terbinafin har hög potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^9*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.37 * 10^{-6} *A* (100-R) = 0.0388$ µg/L

Where:

A = 283.08 kg terbinafine base (317.59 kg terbinafine hydrochloride equals 282.27 kg terbinafine base; 0.81 kg terbinafine) (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 *10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subspicata) (OECD201) (Springborn Smithers Study 1096.004.430)*:*

LOEC 72 h (growth rate) = 1.76 µg/L

NOEC 72 h (growth rate) = 0.53 µg/L

Crustacean (Daphnia magna, waterflea*):*
Acute toxicity
EC50 48 h (immobilisation) = 350.0 µg/L
NOEC 48 h (immobilisation) = 180.0 µg/L (OECD202) (CIBY Study no. 918234)
Chronic toxicity
LOEC 21 days (number of offspring) = 14.0 µg/L
NOEC 21 days (number of offspring) = 5.5 µg/L (OECD211) (Springborn Smithers Study 1096.004.230)
Fish:
Acute toxicity (*Oncorhynchus mykiss*, rainbow trout)
LC50 96 h (mortality) = 1.01 mg/L (OECD203) (CIBY Study no. 918217)
Chronic toxicity (*Pimephales promelas*, fathead minnow)
NOEC 32 days (parental body length) = 47.0 µg/L (OECD 210) (Springborn Smithers Study 1096.004.122)
Other ecotoxicity data:
Bacterial respiration inhibition
EC_{50} 3 h > 100.0 mg/L
EC_{20} 3H > 100.0 mg/L (activated sludge respiration inhibition) (OECD209) (CIBY Study no. 918218)
PNEC derivation:
PNEC = 0.053 µg/L
PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used, based on the fact that three chronic toxicity studies were available, covering three trophic levels. The most sensitive species in the chronic studies was algae. The NOEC for algae growth inhibition was therefore used for PNEC derivation.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)
PEC/PNEC = 0.0388 µg/L / 0.053 µg/L = 0.73, i.e. 0.1 < PEC/PNEC ≤ 1 which justifies the phrase "Use of terbinafine has been considered to result in low environmental risk."

Degradation
Biotic degradation
Ready degradability:
4.0 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (OECD301B). (CIGY Study no. 918219)
Simulation studies:
DT_{50} (total system) = 16 – 31 days (OECD 308, 101 days). (Springborn Smithers Study 1096.004.750)
Average of parent in % (total system) at day 101 = 5.2-7.1%
Extraction was done up to four times with ethanol. Method is acceptable as during work-up of day 0 sample <2% bound residues were determined.
Justification of chosen degradation phrase:
Terbinafine is not readily biodegradable. However, a study on transformation in water/sediment systems following OECD testing guideline 308, showed DT50 values in the total system, which are below the pass criteria of DT50 ≤ 32 days. The phrase “Terbinafine is degraded in the environment” is thus chosen.

Bioaccumulation
Partitioning coefficient:
Log P = 5.2 (22°C; OECD107). (Novartis internal data; ANALYTIK 440/E-II, NO. 107/04/92)
Justification of chosen bioaccumulation phrase:
Since log P > 4, terbinafine has high potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)
Terbinafine is metabolised rapidly and extensively by at least seven CYP isoenzymes with major contributions from CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 and CYP2C19. Biotransformation results in

metabolites with no antifungal activity. The metabolites are excreted predominantly in the urine. From the increase in plasma AUC at steady state an effective half-life of ~30 hours was calculated. Multiple dose administration followed by extended blood sampling revealed a triphasic elimination with a terminal half life of approximately 16.5 days. (Novartis Core Data Sheet Lamisil® (terbinafine hydrochloride)).

PBT/vPvB assessment

Terbinafine does not fulfil the criteria for a PBT substance, as it is not persistent, according to the EU criteria for PBT.

References

ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
Springborn Smithers Study 1096.004.430: SFO327 DS (Terbinafine Hydrochloride): Alga, growth inhibition test with *Pseudokirchneriella subcapitata* under static conditions. Final report: 16.01.2009.
CIBY Study no.918234, Report on the acute toxicity test of terbinafin-CH on Daphnia (*Daphnia magna* Straus 1820). Final report: 20.05.1992.
Springborn Smithers Study 1096.004.230: SFO327 DS (Terbinafine Hydrochlo./DS 04): Chronic reproduction test with daphnids *(Daphnia magna*) under flow-through conditions. Final report: 28.11.2008.
CIBY Study no. 918217: Report on the acute toxicity test of terbinafin-CH to rainbow trout (*Salmo gaidneri)*. Final report: 18.05.1992.
Springborn Smithers Study 1096.004.122: SFO327 Terbinafine Hydrochl./DS 04: Early life-stage toxicity test with Fathead Minnow (*Pimephales promelas*), under flow-through conditions. Final report: 08.08.2008.

CIBY Study no.918218: Report on the test for inhibitory concentration on aerobic bacteria of terbinafin-CH. Final report: 13.11.1991.
CIGY Study no. 918219. Full report information not available anymore.
Springborn Smithers Study 1096.004.750: [^{14}C] SFO327 DS: Aerobic transformation in aquatic sediments systems. Final report: 18.12.2008.
ANALYTIK 440/E-II, NO. 107/04/92
Novartis Core Data Sheet Lamisil® (terbinafine hydrochloride), Version 2.0, 22 December 2015.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Burk: Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Blister: Blistret förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett.

Vita eller nästan vita, runda, konvexa tabletter, skårade på båda sidorna, märkta TER 250 på en sida.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Förpackningsinformation

Tablett 250 mg Vita eller nästan vita, runda, konvexa tabletter, skårade på båda sidorna, märkta TER 250 på en sida.
14 styck blister, 207:04, F
28 styck blister, 270:32, F
98 styck burk, 674:24, F
28 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*