Lamisil®

Novartis

Tablett 250 mg

(Tablett, vitgul, rund, bikonvex med fasad kant, en sida med skåra, andra sidan märkt LAMISIL 250 (cirkulärt), diameter ca 11 mm.)

Antimykotikum med brett spektrum

Aktiv substans:
Terbinafin

ATC-kod:
D01BA02

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2022-01-25.

Indikationer

Svampinfektioner i naglar och hud när utvärtes behandling ej anses lämplig eller ej givit önskvärt resultat.

Kontraindikationer

Kronisk eller aktiv leversjukdom.
Kraftigt nedsatt njurfunktion.
Överkänslighet mot terbinafin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

En tablett (250 mg) en gång dagligen tillsammans med föda.
Behandlingstidens längd varierar beroende på indikation och infektionens svårighetsgrad. Maximal behandlingstid är 3 månader.

Riktlinjer för behandling av olika infektionstyper, hud:
Tinea pedis (mellan tårna, på fotsulorna, mockasinlik): 2-6 veckor.

Tinea corporis, T. cruris: 2-4 veckor.
Kutan candidainfektion: 2-4 veckor.
Nagelsvamp på fingrar: Behandling under 6 veckor är vanligen tillräcklig för utläkning.
Nagelsvamp på tår kräver vanligen 12 veckors behandling för utläkning. Hos patienter med dålig nageltillväxt och nagelsvamp på de stora tånaglarna kan längre behandling vara nödvändig.

Vid behandling av naglar angriper terbinafin svampen bl. a. i nagelroten. Den infekterade, gamla nageln ersätts därefter av ny, frisk nagel som successivt växer ut. För stortånaglar tar denna process ca 12 månader och för de mindre naglarna ca 6 månader. Fullständig utläkning uppnås därför först några månader efter det att svampen avdödats och behandlingen avslutats.

Ytterligare information om speciella patientgrupper

Nedsatt leverfunktion
Lamisil tabletter är kontraindicerat hos patienter med kronisk eller aktiv leversjukdom (se avsnitt Kontraindikationer).

Nedsatt njurfunktion
Lamisil tabletter har inte studerats i tillräcklig omfattning hos patienter med nedsatt njurfunktion och kan därför inte rekommenderas till denna patientgrupp (se avsnitt Varningar och försiktighet och avsnitt Farmakokinetik).

Äldre
Det finns inga data som talar för att äldre patienter kräver en annan dosering eller upplever andra biverkningar än yngre patienter. Vid förskrivning av Lamisil tabletter till patienter i denna åldersgrupp ska hänsyn tas till en möjlig risk av redan nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Barn
Erfarenhet av behandling på barn är begränsad.

Varningar och försiktighet

Terbinafin är en stark hämmare av enzymet CYP2D6 vilket bör beaktas då terbinafin kombineras med läkemedel som metaboliseras via CYP2D6 och som titreras individuellt (se Interaktioner). Dosjustering kan krävas.

Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion (se Dosering och Kontraindikationer).

Leverfunktion
Lamisil är kontraindicerat hos patienter med kronisk eller aktiv leversjukdom. Innan behandling med Lamisil tabletter påbörjas ska leverfunktionstester utföras. Hepatotoxicitet kan förekomma hos patienter med eller utan tidigare förekomst av leversjukdom. Därför rekommenderas att leverfunktionstesterna genomförs regelbundet (efter 4-6 veckors behandling). Behandlingen med Lamisil tabletter ska avbrytas omedelbart vid en ökning av leverfunktionstesterna.

Mycket sällsynta fall av allvarlig leversvikt har rapporterats (några med dödlig utgång eller som har krävt levertransplantation) hos patienter som behandlats med Lamisil tabletter. I majoriteten av fallen av leversvikt har patienterna haft allvarliga underliggande systemiska tillstånd (se avsnitt Kontraindikationer och Biverkningar).

Patienter som förskrivits Lamisil tabletter ska uppmanas att omedelbart rapportera tecken och symtom på oförklarligt ihållande illamående, minskad aptit, trötthet, kräkning, smärta i övre högra delen av buken eller gulsot, mörk urin eller ljus avföring. Patienter med dessa symtom ska avbryta sin orala terbinafinbehandling och patientens leverfunktion ska omedelbart utvärderas.

Endos farmakokinetikstudier visar på att clearance kan reduceras med ca 50% hos patienter med leversjukdom.

Dermatologiska effekter
Allvarliga hudreaktioner (t.ex. Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, hudutslag med eosinofili och systemiska symtom) har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med Lamisil tabletter. Behandlingen med Lamisil tabletter ska avbrytas om gradvis tilltagande hudutslag uppkommer.

Lamisil tabletter ska användas med försiktighet hos patienter med tidigare känd psoriasis eller lupus erythematosus då mycket sällsynta fall av lupus erythematosus har rapporterats.

Hematologiska effekter
Mycket sällsynta fall av blodsjukdom (neutropeni, agranulocytos, trombocytpeni, pancytopeni) har rapporters hos patienter som behandlats med Lamisil tabletter.
Etiologin för eventuella blodsjukdomar som uppstår hos patienter som behandlas med Lamisil tabletter ska utvärderas. Man bör överväga en eventuell förändrad medicinering, inklusive utsättande av behandling med Lamisil tabletter.

Njurfunktion
Lamisil tabletter har inte studerats i tillräcklig omfattning hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 50 ml/min eller serumkreatinin över 300 µmol/l) och kan därför inte rekommenderas (se avsnitt Farmakokinetik).

Hjälpämnen med känd effekt
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

Interaktioner

Effekter av andra läkemedel på terbinafin

Plasmaclearance av terbinafin kan öka tillsammans med läkemedel som inducerar metabolismen och kan hämmas av läkemedel som hämmar cytokrom P450. En dosjustering av Lamisil tabletter kan följaktligen behövas om samtidig användning av dessa läkemedel är nödvändig.

Följande läkemedel kan öka effekten eller plasmakoncentrationen av terbinafin

Cimetidin minskade clearance av terbinafin med 33%.

En engångsdos av flukonazol på 100 mg ökade C_{max} och AUC av terbinafin med 52% respektive 69% till följd av hämning av både CYP2C9- och CYP3A4 enzymer. Liknande ökning av exponering kan förekomma när andra läkemedel som hämmar både CYP2C9 och CYP3A4 administreras samtidigt med terbinafin, så som itrakonazol och amiodaron. Doseringen av Lamisil tabletter kan därför behöva justeras vid samtidig behandling med sådana läkemedel.

Följande läkemedel kan minska effekten eller plasmakoncentrationen av terbinafin

Rifampicin ökade clearance av terbinafin med 100%.

Doseringen av Lamisil tabletter kan därför behöva justeras vid samtidig behandling med sådana läkemedel.

Effekter av terbinafin på andra läkemedel

Studier som utförts in vitro och på friska frivilliga, visar att samtidig behandling med terbinafin medför en obetydlig hämning av eller ökning av clearance för de flesta andra läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450 systemet (t ex terfenadin, triazolam, tolbutamid eller orala antikonceptiva medel) med undantag för de som metaboliseras av CYP2D6 (se nedan).

Terbinafin påverkar inte clearance av antipyrin, digoxin eller flukonazol.

Ingen kliniskt relevant interaktion observerades mellan engångsdoser av terbinafin och de potentiellt samtidiga behandlingarna cotrimoxazol (trimetoprim och sulfametoxazol), zidovudin eller teofyllin.

Ett fåtal fall av menstruationsrubbningar finns rapporterade hos kvinnor vid samtidig behandling med Lamisil och orala antikonceptiva medel även om incidensen av dessa rubbningar ligger inom bakgrundsincidensen som för patienter som enbart tar orala antikonceptiva medel.

Terbinafin påverkar inte metabolismen av hormoner.

Terbinafin kan öka effekten eller plasmakoncentrationen av följande läkemedel

Koffein
En viss hämning av enzymet CYP1A2 har observerats *in vitro*. Terbinafin minskade clearance av intravenöst administrerat koffein med 19%.

Läkemedel som övervägande metaboliseras av CYP2D6
Studier *in vitro* och *in vivo* har visat att terbinafin hämmar den CYP2D6-medierade metabolismen. Detta kan vara av klinisk betydelse och kan kräva dosjustering för läkemedel som övervägande metaboliseras av CYP2D6, t ex vissa medlemmar av följande läkemedelsgrupper; tricykliska antidepressiva, beta-blockerare, selektiva seretoninåterupptagshämmare (SSRI), antiarytmika (inklusive klass 1A, 1B och 1C) och monoaminooxidashämmare (MAO) typ B, särskilt om de har ett smalt terapeutiskt fönster (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Terbinafin minskade clearance av desipramin med 82%.
I studier på friska frivilliga som var snabba metaboliserare av dextrometorfan (antitussivt läkemedel och CYP2D6-testsubstrat), ökade terbinafin det metaboliska dextrometorfan/dextrorfan-förhållandet i urin upp till 97-faldigt. Således kan terbinafin medföra att snabba metaboliserare (genotyp) liknar långsamma metaboliserare (fenotyp).

Terbinafin kan minska effekten eller plasmakoncentrationen av följande läkemedel

Terbinafin ökade clearance av ciklosporin med 15%.

Graviditet

Den kliniska erfarenheten vid användning av terbinafin hos gravida kvinnor är mycket begränsad.
Djurstudier visar inga oönskade effekter på fetal toxicitet och eller fertilitet.

Användning av terbinafin kan övervägas under graviditet, om det är nödvändigt.

Amning

Terbinafin utsöndras i bröstmjölk.
Det finns inga data om effekterna av terbinafin på det ammade barnet eller på mjölkproduktionen.
Mödrar som behandlas med oral terbinafin bör därför inte amma.

Fertilitet

Djurstudier visar inga oönskade effekter på fetal toxicitet eller fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Inga studier på Lamisils påverkan på förmågan att köra bil eller använda maskiner har utförts. Patienter som upplever yrsel som biverkning bör undvika att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Följande biverkningar har observerats i kliniska studier och rapporterats efter produkten marknadsförts.

I kliniska prövningar har upp till 10% upplevt biverkningar.
Biverkningarna är vanligen övergående. Vanligast är gastro-intestinala besvär (5%).

Biverkningarna i tabellen (tabell 1) är rangordnade efter frekvens, med de vanligaste förekommande biverkningarna först, enligt följande frekvensskattning: mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000); mycket sällsynta (<1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1

Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga	Anemi
Mycket sällsynta	Neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni (frekvens <0,02%), pancytopeni
Immunsystemet	
Mycket sällsynta	Anafylaktoid reaktion, angioödem, kutan och systemisk lupus erythematosus
Ingen känd frekvens	Anafylaktiska reaktioner, serumsjuke liknande reaktion
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Minskad aptit
Psykiska störningar	
Vanliga	Depression*
Mindre vanliga	Ångest*
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk

Vanliga	Hypogeusi**, ageusi**, yrsel
Mindre vanliga	Parestesi och hypoestesi,
Ingen känd frekvens	Anosmi
Ögon	
Vanliga	Nedsatt syn
Ingen känd frekvens	Suddig syn, nedsatt synskärpa
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Tinnitus
Ingen känd frekvens	Hypoakusis, nedsatt hörsel
Blodkärl	
Ingen känd frekvens	Vaskulit
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Uppkördhet, utspänd buk, dyspepsi, illamående, buksmärta, diarré
Ingen känd frekvens	Pankreatit
Lever och gallvägar	
Sällsynta	Leversvikt, ökning av leverenzymer
Ingen känd frekvens	Hepatit, gulsot, kolestas
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Utslag, urtikaria
Mindre vanliga	Fotosensibilitetsreaktioner
Mycket sällsynta	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, to xisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), toxiska hudutslag, exfoliativ dermatit, bullös dermatit Psoriasisliknande hudutslag eller förvärrad psoriasis Alopecia
Ingen känd frekvens	Hudutslag med eosinofili och systemiska symtom
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Artralgi, myalgi
Ingen känd frekvens	Rabdomyolys
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Fatigue
Mindre vanliga	Pyrexi
Ingen känd frekvens:	Influensaliknande sjukdomstillstånd
Undersökningar	
Mindre vanliga	Viktminskning***
Ingen känd frekvens	Ökning av kreatininfosfokinas (CK) i blodet
* Ångest och depressiva symtom sekundära effekter till dysgeusi. ** Hypogeusi, inklusive ageusi, som oftast återgår/normaliseras inom några veckor efter avbruten behandling med läkemedlet. Enskilda fall av ihållande hypogeusi har rapporterats. *** Viktminskning sekundär effekt till hypogeusi.	

I rapporterade fall av luktförändringar eller förlust av lukt förekommer detta vanligen samtidigt med smakförändringar/smakförlust.
Om progressivt morbilliformt hudutslag uppträder, ska behandlingen avbrytas p.g.a. risken för utveckling av allvarlig hudreaktion som Stevens-Johnson syndrom eller toxisk epidermal nekrolys.

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

Enstaka fall av överdosering (upp till 5g) har rapporterats, vilka har givit upphov till huvudvärk, illamående, smärtor i övre delen av buken och yrsel. Rekommenderad behandling vid överdosering är att avlägsna läkemedlet, huvudsakligen med aktivt kol och om nödvändigt symtomatisk understödjande behandling.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Lamisil tabletter har till skillnad från topikal Lamisil behandling ingen effekt vid behandling av Pityriasis (Tinea) versicolor.
Terbinafin är en allylamin med brett antimykotiskt spektrum verksamt mot dermatofyter i hud, hår och naglar inkluderande dermatofyter som *Trichophyton* (t ex *T rubrum, T mentagrophytes, T verrucosum, T violaceum*), *Microsporum* (t ex *M canis*). I låga koncentrationer har terbinafin en fungicid aktivitet gentemot dermatofyter, mögelsvampar och vissa dimorfa svampar. Medlets effekt mot jästsvampar är fungicid eller fungistatisk, beroende på svampart.
Terbinafin interfererar specifikt i ett tidigt skede av sterolbiosyntesen hos svampen genom hämning av squalenepoxidas i svampens cellmembran. Detta leder till brist på ergosterol och till intracellulär ackumulering av squalen vilket resulterar i att svampcellen dör. Vid oral administration av terbinafin uppnås läkemedelskoncentrationer i hud, hår och naglar som ger fungicid effekt.

Farmakokinetik

Absorption
Efter intag av en engångsdos av 250 mg terbinafin uppnås inom två timmar ett C_{max} på 0,97 mikrogram/ml. Halveringstiden för absorptionen är 0,8 timmar och halveringstiden för distributionen är 4,6 timmar. Biotillgängligheten av terbinafin påverkas i måttlig grad av födointag, ökar med ca 16%, dock inte i sådan utsträckning att doseringsändringar behöver göras.

Distribution
Terbinafin binds starkt till plasmaproteinerna (99%) och diffunderar snabbt genom dermis samt koncentreras i lipofila hornlagret. Terbinafin utsöndras även i talg, vilket medför höga koncentrationer i hårfolliklar, hår och talgrik hud. Det föreligger resultat som visar att terbinafin redan under första veckorna av påbörjad behandling penetrerar till nagelroten.

Metabolism

Terbinafin metaboliseras snabbt och till största del av minst sju CYP isoenzymer, huvudsakligen CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 och CYP2C19. Nedbrytningen ger upphov till metaboliter som saknar antimykotisk effekt.

Eliminering
Metaboliterna utsöndras huvudsakligen i urinen. Vid steady state är AUC ca 2,3 gånger högre jämfört med efter enengångsdos. Baserat på ökningen i AUC är den effektiva halveringstiden ca 30 timmar. Terbinafin uppvisar en trifasisk elimination med en terminal halveringstid på ungefär 16,5 dagar.

Speciella patientgrupper
Vid kraftigt nedsatt njur- eller leverfunktion indikerar preliminära data kraftigt förhöjda plasmanivåer, varför Lamisil inte ska ges till dessa patienter innan ytterligare data föreligger. Farmakokinetikstudier hos patienter med leversjukdom, har visat på 50 % minskning av clearance för terbinafin.
Inga kliniska relevanta åldersberoende förändringar i farmakokinetiken har observerats, men eliminationshastigheten av terbinafin kan minska p.g.a. metaboliska förändringar hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion och resultera i högre blodkoncentrationer av terbinafin.

Prekliniska uppgifter

Toxicitet vid upprepad dosering
I långtidsstudier (upp till 1 år) på råtta och hund har inga uttalat toxiska effekter observerats vid perorala doser upp till 100 mg/kg/dag. Dock observerades att lever och eventuellt också njurar kan skadas vid höga perorala doser.

I en 32-veckors studie hos apa har man observerat refraktionsrubbningar i retina (NOAEL- värdet var 50 mg/kg/dag). Detta orsakas sannolikt av en terbinafinmetabolit, som förekom i ögonvävnad och försvann efter det att läkemedlet satts ut. Inga histologiska förändringar kunde iakttas.

Mutagenicitet och karcigenocitet
Ett standardbatteri av gentoxicitetstester *in vitro* och *in vivo* gav inga hållpunkter för mutagen eller klastogen potential hos läkemedlet.

I en karcinogenicitetsstudie på möss med peroral tillförsel under 2 år observerades inga neoplasier eller andra abnorma fynd som kunde hänföras till behandlingen vid doser upp till 130 (hanar) och 156 (honor) mg/kg/dag. I en karcinogenicitetsstudie på råtta med peroral tillförsel under 2 år iakttogs på den högsta dosnivån (69 mg/kg/dag) en ökad incidens av levertumörer hos hanar. Dessa förändringar, som kan sättas i samband med peroxisom tillväxt, har visats vara artspecifika, eftersom de inte har observerats i karcinogenicitetsstudien på möss eller i andra studier på möss, hundar eller apor.

Fertilitet och embryofetal utveckling
Inga effekter på fertilitet eller andra reproduktionsfunktioner har observerats i studier på råtta och kanin.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning
En tablett innehåller terbinafinhydroklorid motsvarande 250 mg terbinafin.

Förteckning över hjälpämnen
Magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, hypromellos, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Terbinafin

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
3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar
Förvaras i originalförpackningen (ljuskänsligt).

Särskilda anvisningar för destruktion
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett

Vitgul, rund, bikonvex med fasad kant, ca 11 mm i diameter, varav en sida med skåra och andra sidan märkt LAMISIL 250 (cirkulärt).

Förpackningsinformation

Tablett 250 mg Tablett, vitgul, rund, bikonvex med fasad kant, en sida med skåra, andra sidan märkt LAMISIL 250 (cirkulärt), diameter ca 11 mm.
98 styck blister (fri prissättning), EF
14 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
28 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*