

## Lamisil<sup>®</sup>

MEF

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare

Kräm 1 %

(vit)

Antimykotikum med brett spektrum för dermatologiskt bruk

### Aktiv substans:

Terbinafin

### ATC-kod:

D01AE15

Läkemedel från GlaxoSmithKline Consumer Healthcare omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

*Texten är baserad på produktresumé: 2016-02-25.*

## Indikationer

Svampinfektioner i huden orsakade av dermatofyter såsom arter av *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*.

Pityriasis (tinea) versicolor.

Infektioner i huden orsakade av *Candida*.

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot aktivt innehållsämne eller mot något hjälpämne som anges i innehållsförteckningen.

## Dosering

För utvärtes bruk.

*Vuxna och barn från 12 år och uppåt:*

Lamisil appliceras en gång dagligen vid alla indikationer. Rengör och torka noggrant angripna hudområden innan Lamisil appliceras. Krämen gnids in i huden med lätt tryck på och omkring det angripna området. Vid infektion i hudveck (under bröstet, mellan tårna, interglutealt, inguinalt) kan det behandlade området täckas med gasbinda, speciellt på natten.

Dosering och behandlingstid:

Svamp på kropp och ben	1 gång dagligen under en vecka
Fotsvamp mellan tårna	1 gång dagligen under en vecka
Pityriasis versicolor	1 gång dagligen under två veckor
Candida	1 gång dagligen under två veckor

Symtomlindring uppträder vanligen inom några dagar.

Oregelbunden användning eller avbrytande av behandling i förtid innebär risk för recidiv.

*Användning av Lamisil hos äldre patienter:*

Ingenting har framkommit som tyder på att äldre patienter kräver annan dosering eller har annan biverkningsprofil än yngre patienter.

*Användning av Lamisil hos barn:*

Lamisil kräm rekommenderas inte för barn under 12 år.

## **Varningar och försiktighet**

Lamisil skall användas med försiktighet till patienter med hudförändringar där alkohol kan verka irriterande, såsom skadad hud som är påtagligt inflammerad eller känsliga områden på kroppen såsom ansiktet.

Lamisil är endast avsedd för utvärtes bruk. Krämen kan irritera ögonen. Om krämen skulle komma i kontakt med ögonen, skall dessa sköljas noggrant med rinnande vatten.

Lamisil skall förvaras utom räckhåll för barn.

Lamisil innehåller cetylalkohol och stearylalkohol som kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem).

## **Interaktioner**

Inga kända interaktioner med topikala beredningsformer av terbinafin.

## **Graviditet**

Kategori B:1.

Djurstudier tyder ej på teratogena effekter av terbinafin. Inga missbildningar hos människor har hittills rapporterats i samband med terbinafin-behandling. Eftersom den kliniska erfarenheten vid användning hos gravida kvinnor är mycket begränsad, bör Lamisil endast användas under graviditet efter särskilt övervägande.

## **Amning**

Grupp IVb.

Terbinafin utsöndras i bröstmjolk, varför ammande mödrar ej bör behandlas med Lamisil. Spädbarn bör inte komma i kontakt med behandlade hudpartier, inklusive bröstet.

## Fertilitet

Djurstudier tyder inte på någon effekt av terbinafin på fertiliteten.

## Trafik

Lamisil har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## Biverkningar

Rodnad, klåda, hudflagor, smärta, irritation, pigmentförändringar, en brännande känsla, skorv eller stickningar kan uppträda på applikationsstället. Dessa beskedliga symtom skall särskiljas från allergiska reaktioner, t.ex. utslag, blåsor och nässelfeber, som är sällsynta men kräver att behandlingen avbryts. Klåda kan förekomma i samband med dessa hudreaktioner. Vid oavsiktlig kontakt med ögonen kan terbinafin vara irriterande för ögonen. I sällsynta fall kan den underliggande svampinfektionen försämrans. Biverkningarna i tabellen nedan är listade efter organklass och rangordnade efter frekvens, med de vanligaste förekommande biverkningarna först, enligt följande frekvensskattning: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

---

### Organsystem/Frekvens

### Biverkan

#### Immunsystemet

Ingen känd frekvens:

Överkänslighet\*

---

<b>Organsystem/Frekvens</b>	<b>Biverkan</b>
<b>Ögon</b>	
Sällsynta:	Ögonirritation
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga:	Hudfjällning, klåda
Mindre vanliga:	Skadad hud, skorv, hudförändring, pigmentstörning,
Sällsynta:	erytem, brännande känsla
Ingen känd frekvens:	Torr hud, kontaktdermatit, eksem Utslag*
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mindre vanliga:	Smärta, smärta på applikationsstället, irritation på
Sällsynta:	applikationsstället Förvärrad svampinfektion

\* baserat på erfarenhet efter marknadsföring

### **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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Läkemedelsverket

### *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, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

Det är mycket osannolikt att överdosering inträffar eftersom läkemedlet har låg systemisk absorption. Inget fall av överdosering med Lamisil kräm har rapporterats. Om en 30 g tub Lamisil, motsvarande 300 mg terbinafinhydroklorid, av misstag intas peroralt motsvarar det intag av 1 tablett 250 mg terbinafin (vanlig dos för vuxna). Om en större mängd kräm intas oralt kan effekter liknande de som observerats vid överdosering med Lamisil tabletter förväntas (t.ex. huvudvärk, illamående, smärta i epigastriet och yrsel).

Den rekommenderade behandlingen av överdosering är att avlägsna den aktiva substansen, huvudsakligen genom intag av aktivt kol och om nödvändigt symtomatisk understödjande behandling.

## **Farmakodynamik**

Terbinafin är en allylamin med brett antimykotiskt spektrum. Den har antimykotisk effekt vid svampinfektioner i huden orsakade av dermatofyter såsom *Trichophyton* (t.ex. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis*

och *Epidermophyton floccosum*. I låga koncentrationer har terbinafin en fungicid effekt mot dermatofyter och mögel-svampar. Aktiviteten mot jästsvampar är fungicid (t.ex. *Pityrosporum obiculare* eller *Malassezia furfur*) eller fungistatisk beroende på art.

Terbinafin interfererar specifikt i ett tidigt skede av sterolbiosyntesen hos svampen. Detta leder till brist på ergosterol och till intracellulär ackumulering av squalen som resulterar i att svamp-cellen dör. Terbinafin verkar genom hämning av squalenepoxidas i svampens cellmembran. Enzymet squalenepoxidas har inget samband med cytokrom P450-systemet. Terbinafin på-verkar inte metabolismen av hormoner eller andra läkemedel.

## **Farmakokinetik**

Mindre än 5% av den kutant applicerade dosen absorberas efter lokal tillförsel hos människa. Den systemiska exponeringen är således mycket liten.

Efter minst 7 dagars behandling med Lamisil kräm förefaller koncentrationen av terbinafin överstiga den som behövs för fungicid effekt i angripen hud, åtminstone i 7 dagar efter avslutad behandling.

## **Prekliniska uppgifter**

I långtidsstudier (upp till 1 år) på råttor 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 karcinogenicitetsstudie på möss med peroral tillförsel under 2 år observerades inga neoplasier eller andra abnormala 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 iaktogs 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.

I studier med högdostillförsel av terbinafin till apa har man observerat refraktionsrubbingar i retina (icke toxisk nivå var 50 mg/kg). Detta orsakas sannolikt av en terbinafinmetabolit, som förekom i ögonvävnad och försvann efter det att läkemedlet satts ut. Inga histologiska förändringar kunde iaktas.

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

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

## **Innehåll**

1 g kräm innehåller 10 mg terbinafinhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: cetylalkohol och stearylalkohol.

Renat vatten, natriumhydroxid, bensylalkohol,

sorbitanmonostearat, cetylpalmitat, cetylalkohol, stearylalkohol,

polysorbat 60, isopropylmyristat.

## **Miljöpåverkan**



## *Terbinafin*

Miljörisk: Användning av terbinafin har bedömts medföra medelhög 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:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.086 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 573.23 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, derived from free base and hydrochloride salt forms, data from Quintiles IMS). Reduction of A may be justified based on metabolism data.

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

#### **Predicted No Effect Concentration (PNEC)**

**Ecotoxicological studies:**

*Green Algae (Pseudokirchneriella subspicata):*

LOEC 72 h (growth rate) = 1.76 µg/L (OECD 201) (Reference 6)

NOEC = 0.53 µg/L

*Water flea (Daphnia magna):*

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) = 350 µg/L (OECD 202) (Reference 10)

NOEC = 180 µg/L

*Water flea (Daphnia magna):*

Chronic toxicity

LOEC 21 days (reproduction) = 14 µg/L (OECD 201) (Reference 5)

NOEC = 5.50 µg/L

*Rainbow Trout (Oncorhynchus mykiss)*

Acute toxicity

EC50 96 h (lethality) = 1,010 µg/L (OECD 204) (Reference 13)

NOEC = 220 µg/L

*Fathead minnow (Pimephales promelas)*

Chronic toxicity

LOEC 32 days (reproduction) = 11,000 µg/L (OECD 201) (Reference 5)

NOEC = 47 µg/L

*Other ecotoxicity data:*

*Microorganisms in activated sludge*

IC50 3 h (Inhibition) > 100,000 µg/L (OECD 209) (Reference 9)

IC20 > 100 mg/L

The PNEC is based on the following data:

$PNEC (\mu\text{g/l}) = \text{lowest chronic NOEC} / 10$ , where 10 is the assessment factor used.

A NOEC of 0.53  $\mu\text{g/l}$  for green algae has been used for this calculation.

$PNEC = 0.53 \mu\text{g/L} / 10 = 53 \text{ ng/l}$

*PNEC ( $\mu\text{g/L}$ ) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor applied for three long-term NOECs. NOEC for green algae (= 0.53  $\mu\text{g/L}$ ) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three-tested species.*

### **Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)**

$PEC/PNEC = 0.086/0.053 = 1.62$ , i.e.  $PEC/PNEC \leq 1$  which justifies the phrase "Use of terbinafine has been considered to result in moderate environmental risk."

### **Environmental fate studies:**

#### **Degradation:**

Degradation: 4% (aerobic, 28d, 20-24°C, OECD 301B) not readily biodegradable (Reference 11)

Transformation of test item in aerobic/water/sediment systems (OECD308, 101 days),

Degradation - DT50 (freshwater phase) = 3-8 days DT50 (total system) = 16-31 days (Reference 8).

Ultimate Biodegradation = 19.5% - 27.30%

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.

The DT50 32 days therefore the phrase 'The substance is degraded in the environment' is chosen.

*Justification of chosen degradation phrase:*

Terbinafine is not readily biodegradable. In water sediment systems the DT50 for the total system is  $\leq$  32 days. Therefore the phrase 'The substance is degraded in the environment' is thus chosen.

### **Excretion/ Metabolism**

Terbinafine is metabolised rapidly and extensively by at least seven CYP isoenzymes with major contributions from CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 and CYP2C9. Metabolisation follows 3 pathways: N-demethylation, allyl side-chain oxidation and aromatic ring oxidation. Biotransformation results in metabolites with no antifungal activity, which are excreted predominantly in the urine. No unchanged drug is recovered in the urine. (Reference 12)

### **Accumulation**

Bioaccumulation: High Potential to bioaccumulate

BCF calculated: 5248 (Reference 2)

Partition Coefficient: log Kow 5,2 (22.0 °C, OECD107) (Reference 11)

*Justification of chosen bioaccumulation phrase:*

Since log Kow > 4, the substance has high potential for bioaccumulation.

## Adsorption

Adsorption to sludge:  $K_{oc} = 3346-4694$  mL/g (2 sludges, OECD106)  
(Reference 7)

Adsorption to sludge = 88 - 90 %

## Phys.chem. Properties:

Water Solubility: 4.83 g/L (25°C, OECD105)

## PBT/vPvB assessment

Terbinafine does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP.

All three properties, i.e. 'P', 'B' and 'T' are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1). Terbinafine does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on degradation < 40 days.

## References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Veith, G.D., DeFoe, D.L. and Bergstedt, B.V., 1979. Measuring and estimating the bioconcentration factor of chemicals on fish.
3. Journal of Fisheries Research Board of Canada, 36, 1040-1048.
4. Hamilton, M. SFO327 Terbinafine Hydrochl./DS 04: Early Life-Stage Toxicity Test with Fathead Minnow (*Pimephales promelas*), under flow-through conditions. Report Number 1096.004.122. Springborn Smithers Laboratories, November 2008.
5. Hamilton, M. SFO327 DS (Terbinafine Hydrochl./DS 04): Chronic reproduction test with daphnids (*Daphnia magna*) under

flowthrough conditions. Report Number 1096.004.230.  
Springborn Smithers Laboratories, November 2008.

6. Beister, MA. SFO327 DS (Terbinafine Hydrochl./DS 04): Alga, growth inhibition test with *Pseudokirchneriella subcapitata* (syn. *Selenastrum capricornutum*) under static conditions. Report Number 1096.004.430, Springborn Smithers Laboratories, January 2009.
7. Van de Kolk, J. [14C] SF0327 DS: Adsorption/Desorption on 3 Soils and 2 Sludges using a Batch Equilibrium Method. Report Number 1094.004.712. Springborn Smithers Laboratories, August 2008
8. Hamilton, M. [14C] SF0327 DS: Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems. Report Number 1096.004.750. Springborn Smithers Laboratories, December 2008.
9. Hoffmann, J. Test for Inhibitory Concentration on Aerobic Bacteria of Terbinafin-CH. Report Number 918218. Ciba-Geigy, November 1991.
10. Vial, A. Acute Toxicity Test of Terbinafin-CH on Daphnia. Report Number 918234. Ciba-Geigy, May 1992.
11. Material Safety Data Sheet for Lamicosil Cutaneous Solution. GlaxoSmithKline, April 2018.
12. Novartis Investigator's Brochure Lamisil/SFO327M, S. Hauffe 2004

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

3 år.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Inga särskilda anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

*Krä*m 1 % vit

15 gram tub, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare:  
sjuksköterska, tandläkare

30 gram tub, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare:  
sjuksköterska, tandläkare

7,5 gram tub, receptfri (fri prissättning), *tillhandahålls för  
närvarande ej*