

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fungorin 250 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää terbinafiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 250 mg:aa terbinafinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen soikea tabletti, jossa jakouurre molemmilla puolilla.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Onykomykoosi (kynsisilsa).
- Vartalosilsan, nivustaipeen silsan ja jalkasilsan (*tinea corporis*, *tinea cruris* ja *tinea pedis*) hoito tapauksissa, joissa peroraalinen hoito yleensä katsotaan tarkoituksenmukaiseksi infektion sijainnin, vaikeusasteen tai laajuuden takia.

Huom! Suun kautta annettava Fungorin ei tehoa *pityriasis versicoloriin* eikä *Candidan* aiheuttamiin ihoinfektioihin.

Mikrobilääkehoidon toteutuksessa on huomioitava lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset/paikalliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

250 mg (1 tabletti) kerran vuorokaudessa.

Hoidon kesto riippuu indikaatiosta ja infektion vaikeusasteesta.

Onykomykoosi

Useimmilla potilailla onnistuneen hoidon kesto on 6–12 viikkoa.

Sormen kynnen onykomykoosi: Useimmissa tapauksissa 6 viikon hoito on riittävä sormen kynnen onykomykoosissa.

Varpaan kynnen onykomykoosi: Useimmissa tapauksissa 12 viikon hoito on riittävä varpaan kynnen onykomykoosissa.

Eräät potilaat, joiden kynnet kasvavat huonosti, saattavat tarvita pitempää hoitoa. Kynsien sieni-infektioissa optimaalinen kliininen vaikutus nähdään muutamia kuukausia mykologisen paranemisen

ja hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä vastaa sitä ajanjaksoa, joka tarvitaan terveen kynnen kasvuun.

Ihoinfektiot

Suosittavat hoitoajat: *Tinea corporis* ja *tinea cruris* 2–4 viikkoa sekä *tinea pedis* (varpaiden välissä, jalkapohja/mokkasiinityyppinen) 2–6 viikkoa.

Infektion oireiden täydellinen häviäminen saattaa tapahtua vasta useita viikkoja mykologisen paranemisen jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

Fungorinin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on krooninen tai aktiivinen maksasairaus (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Käyttö munuaisten vajaatoimintapotilailla

Terbinafiinitabletteja ei suositella potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, koska hoidon soveltuvuutta tälle potilasryhmälle ei ole riittävästi tutkittu (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat

Ei ole näyttöä siitä, että vanhemmat potilaat tarvitsisivat erilaisia annoksia tai että heillä olisi erilaisia haittavaikutuksia kuin nuoremmilla potilailla. Määrättäessä tabletteja iäkkäille on otettava huomioon mahdollisuus, että maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Kokemukset lapsilla suun kautta annettavasta terbinafiinista ovat vähäiset, eikä sen käyttöä vielä suositeta.

Antotapa

Tabletit otetaan suun kautta veden kera. Tabletit otetaan mieluiten aina samaan aikaan vuorokaudesta joko tyhjään mahaan tai aterian jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea-asteinen maksan tai munuaisten vajaatoiminta
- Krooninen tai aktiivinen maksasairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan toiminta

Terbinafiinitablettien käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on krooninen tai aktiivinen maksasairaus. Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen terbinafiinihoidon aloittamista ja arvioitava mahdolliset aiemmin sairastetut maksasairaudet. Maksatoksisuutta voi ilmetä myös potilailla, joilla ei ole edeltävää maksasairautta. Tämän vuoksi periodisia maksantoimintakokeita suositellaan 4–6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Terbinafiinihoito on välittömästi keskeytettävä, jos potilaan maksa-arvot ovat koholla. Hyvin harvoin vakavaa maksan vajaatoimintaa (joissakin tapauksissa maksan siirtoon tai kuolemaan johtaneita) on raportoitu potilailla, joita on hoidettu terbinafiinitableteilla. Suurimmassa osassa maksan vajaatoimintatapauksista potilaalla on ollut vakava systeeminen perussairaus ja syy-yhteys terbinafiinihoitoon on ollut epävarma (ks. kohta 4.8).

Harvoissa tapauksissa on raportoitu kolestaasia ja hepatiittia, jotka ilmenevät yleensä kahden kuukauden kuluessa hoidon alkamisesta.

Farmakokineettiset kerta-annostutkimukset potilailla, joilla oli ennestään maksasairaus, ovat osoittaneet, että terbinafiinin puhdistuma saattaa pienentyä 50 %:lla (ks. kohta 5.2). Terbinafiinin käyttöä kroonista tai aktiivista maksasairautta sairastavilla potilailla ei ole tutkittu prospektiivisissä kliinisissä tutkimuksissa ja sen käyttö näillä potilailla on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Potilasta on kehotettava ilmoittamaan heti maksan toimintahäiriöön viittaavista löydöksistä tai oireista, kuten kutina, selittämätön jatkuva pahoinvointi, ruokahaluttomuus, väsymys, keltaisuus, oksentelu, kipu oikealla ylävatsassa, tumma virtsa tai vaaleat ulosteet. Jos oireita ilmenee, potilaan on keskeytettävä terbinafiinihoito ja maksan toiminta on arvioitava heti (ks. kohta 4.8).

Hematologiset vaikutukset

Terbinafiinia saavat potilaat, joilla esiintyy korkeaa kuumetta tai kurkkukipua, tulee tutkia mahdollisten hematologisten reaktioiden varalta. Hyvin harvoin terbinafiinihoidon yhteydessä on raportoitu verisoluihin kohdistuvia haittoja (neutropeniaa, agranulosytoosia, trombositopeniaa ja pansytopeniaa). Jos potilaalla ilmenee verisolumuutoksia, niiden etiologia on selvitettävä. Lääkityksen muuttamista, terbinafiinihoidon keskeyttäminen mukaan lukien, on harkittava.

Munuaisten toiminta

Potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min tai seerumin kreatiini yli 300 mikromol/l), hoitoa terbinafiinitableteilla ei ole riittävästi tutkittu eikä käyttöä siksi suositella (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Ihoreaktiot

Terbinafiinihoidon yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt vakavia ihoreaktioita (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)) (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle ilmaantuu etenevää ihottumaa, hoito on lopetettava.

Terbinafiinia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on psoriaasi tai *lupus erythematosus*, koska erittäin harvoissa tapauksissa on raportoitu näiden sairauksien ilmenemistä tai pahenemista terbinafiinihoidon yhteydessä.

Muuta huomioitavaa

Terbinafiini on voimakas CYP2D6-isoentsyymien estäjä, mikä tulee huomioida annosteltaessa terbinafiinia samanaikaisesti tämän isoentsyymien välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5). Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutus terbinafiiniin

Terbinafiinin puhdistumaa plasmasta voivat nopeuttaa lääkkeet, jotka indusoivat aineenvaihduntaa, ja sitä voivat estää lääkkeet, jotka estävät sytokromi P450:n toimintaa. Jos tällaisten aineiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä, terbinafiinin annostusta voi olla tarpeen muuttaa vastaavasti.

Seuraavat lääkkeet voivat lisätä terbinafiinin vaikutusta tai pitoisuutta plasmassa

Simetidiini vähentää terbinafiinin puhdistumaa 33 %:lla.

Flukonatsoli lisäsi terbinafiinin C_{max} -arvoa 52 %:lla ja AUC-arvoa 69 %:lla, mikä johtuu CYP2C9- ja CYP3A4-entsyymien estämisestä. Vastaavaa altistumisen lisääntymistä voi esiintyä käytettäessä muita lääkkeitä, jotka estävät sekä CYP2C9:n että CYP3A4:n toimintaa, kuten ketokonatsoli ja amiodaroni, kun niitä käytetään samanaikaisesti terbinafiinin kanssa.

Seuraavat lääkkeet voivat vähentää terbinafiinin vaikutusta tai pitoisuutta plasmassa

Rifampisiini lisäsi terbinafiinin puhdistumaa 100 %:lla.

Terbinafiinin vaikutus muihin lääkettäisiin

In vitro -tutkimukset ja terveillä vapaaehtoisilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että terbinafiinilla on mitätön kyky estää tai nopeuttaa useimpien sytokromi P450-järjestelmän kautta metaboloituvien lääkkeiden puhdistumaa (esim. terfenadiini, triatsolaami, tolbutamidi tai suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet) lukuun ottamatta lääkkeitä, jotka metaboloituvat CYP2D6:n välityksellä (ks. jäljempänä).

Terbinafiini ei vaikuta antipyriinin tai digoksiinin puhdistumaan.

Terbinafiini ei vaikuttanut flukonatsolin farmakokinetiikkaan. Kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta ei todettu myöskään terbinafiinin ja mahdollisesti samaan aikaan käytettävän kotrimoksatsolin (trimetopriimi ja sulfametoksatsoli), tsidovudiinin eikä teofylliinin kanssa.

Joitakin kuukautishäiriötapauksia on ilmoitettu potilailla, jotka käyttävät terbinafiinitabletteja samanaikaisesti suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa, mutta näiden häiriöiden esiintyvyys on samalla tasolla kuin niiden esiintyvyys pelkästään suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita käyttävillä potilailla.

Terbinafiini voi lisätä seuraavien lääkkeiden vaikutusta tai pitoisuutta plasmassa

Terbinafiini vähensi laskimonsisäisesti annetun kofeiinin puhdistumaa 21 %:lla.

Ensisijaisesti CYP2D6:n välityksellä metaboloituvat yhdisteet

In vitro- ja *in vivo* -tutkimuksissa on osoitettu, että terbinafiini estää CYP2D6:n välityksellä tapahtuvaa metaboliaa. Tämä havainto voi olla kliinisesti merkityksellinen sellaisten yhdisteiden osalta, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2D6:n välityksellä, esim. tietyt seuraavien lääkeryhmien lääkkeet: trisykliset masennuslääkkeet, beetasalpaajat, selektiivisen serotoniinin takaisimoton estäjät (SSRI:t), rytmihäiriölääkkeet (mukaan lukien luokan 1A, 1B ja 1C lääkkeet) sekä tyypin B monoamiinioksidaasin estäjät (MAOI:t), etenkin siinä tapauksessa, että lääkkeen terapeuttinen indeksi on kapea (ks. kohta 4.4).

Terbinafiini vähensi desipramiinin puhdistumaa 82 %:lla.

Terbinafiini estää dekstrometorfaanin (yskänlääke ja CYP2D6:n koetinsubstraatti) metaboliaa. Dekstrometorfaanin suurentuneet pitoisuudet plasmassa lisäävät riskiä dekstrometorfaanin keskushermostoperäisiin haittavaikutuksiin.

Terveillä tutkimushenkilöillä, joita kuvailtiin dekstrometorfaanin nopeiksi metaboloijiksi, terbinafiini kasvatti virtsan dekstrometorfaanin/dekstrorfaanin metabolisen suhteen keskimäärin 16–97-kertaiseksi. Terbinafiini voi näin ollen muuntaa CYP2D6:n nopean metaboloijan hitaaksi metaboloijaksi.

Terbinafiini voi vähentää seuraavien lääkkeiden vaikutusta tai pitoisuutta plasmassa

Terbinafiini lisäsi siklosporiinin puhdistumaa 15 %:lla.

Siklosporiinipitoisuuden on joillain potilailla osoitettu laskevan hieman terbinafiinin ja siklosporiinin yhteiskäytön aikana, mutta pysyvän kuitenkin hoitoalueella. Terbinafiinikuurin lopettamisen jälkeen siklosporiinin pitoisuus voi nousta, joten siklosporiinin pitoisuutta on hyvä seurata ja pienentää siklosporiinin annosta tarvittaessa.

Terbinafiini voi heikentää kodeiinin, tramadolien ja etyyliimorfiinin vaikutusta estämällä niiden metaboloitumista aktiiviseen muotoonsa.

Maksatoksisuuden riski kasvaa terbinafiinin ja karbamatsepiinin yhteiskäytössä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläimillä tehdyt sikiötoksisuus- ja fertilititeettitutkimukset eivät ole antaneet viitteitä haittavaikutuksista. Koska kliiniset kokemukset Fungorinin käytöstä raskauden aikana ovat hyvin vähäiset, Fungorinia ei pidä käyttää raskauden aikana elleivät mahdolliset hyödyt ole selvästi suuremmat kuin mahdolliset haitat.

Imetys

Terbinafiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Suun kautta otettavan terbinafiinihoidon aikana ei pidä imettää.

Hedelmällisyys

Sikiö- ja lisääntymistoksisuuskokeet eläimillä eivät antaneet viitteitä haitallisista vaikutuksista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Terbinafiinitablettien vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty tutkimuksia. Potilaiden, joilla esiintyy haittavaikutuksena huimausta, tulisi välttää ajamista ja koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Terbinafiinin haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat gastrointestinaaliset oireet (täysinäisyyden tunne, ruokahaluttomuus, dyspepsia, pahoinvointi, lievä vatsakipu, ripuli), lievät ihoreaktiot (ihottuma, urtikaria) ja muskuloskeletaaliset oireet (nivelsärky, lihassärky).

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Veri ja imukudos	<i>Hyvin harvinainen</i>	Neutropenia agranulosytoosi trombosytopenia, pansytopenia
	<i>Tuntematon</i>	Anemia
Immuunijärjestelmä	<i>Hyvin harvinainen</i>	Anafylaktoidi reaktio, angioedeema, iho- oireisen ja systeemisen lupus erythematosuksen ilmeneminen tai paheneminen
	<i>Tuntematon</i>	Anafylaktinen reaktio, seerumitaudin kaltainen

		reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Hyvin yleinen</i>	Vähentynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	<i>Tuntematon</i>	Ahdistuneisuus, masennus*
Hermosto	<i>Yleinen</i>	Päänsärky
	<i>Melko harvinainen</i>	Makuaistin häiriöt, makuaistin puutos**, heikentynyt makuaisti**
	<i>Hyvin harvinainen</i>	Huimaus, heikentynyt tunto, parestesia pitkittynyt makuaistin häiriintyminen
	<i>Tuntematon</i>	Hajuaistin puute, mukaan lukien pysyvä hajuaistin puutos, hajuaistin heikkeneminen
Silmät	<i>Tuntematon</i>	Näköhäiriöt, näön hämärtyminen, näöntarkkuuden heikkeneminen
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Hyvin harvinainen</i>	Kiertohuimaus
	<i>Tuntematon</i>	Huonokuuloisuus, kuulon heikkeneminen, tinnitus
Verisuonisto	<i>Tuntematon</i>	Vaskuliitti
Ruuansulatuselimistö	<i>Hyvin yleinen</i>	Täysinäisyyden tunne, mahan turpoaminen, dyspepsia, pahoinvointi, vatsakipu, ripuli
	<i>Tuntematon</i>	Pankreatiitti
Maksa ja sappi	<i>Harvinainen</i>	Maksan vajaatoiminta, maksaentsyymipitoisuuden nousu
	<i>Tuntematon</i>	Hepatiitti, keltaisuus, kolestaasi
Iho ja ihonalainen kudosis	<i>Hyvin yleinen</i>	Ihottuma, urtikaria
	<i>Hyvin harvinainen</i>	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), psoriaasin kaltainen ihottuma tai psoriaasin paheneminen, hiustenlähtö, toksinen ihottuma, eksfoliativinen dermatiitti, rakkulainen dermatiitti
	<i>Tuntematon</i>	Valoyliherkkyysreaktio, fotodermatoosi, allerginen valoyliherkkyysreaktio ja monimuotoinen valoihottuma, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudosis	<i>Hyvin yleinen</i>	Nivelkipu, lihaskipu
	<i>Tuntematon</i>	Rabdomyolyyysi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Yleinen</i>	Huonovointisuus
	<i>Hyvin harvinainen</i>	Uupumus
	<i>Tuntematon</i>	Influenssan kaltainen sairaus, kuume
Tutkimukset	<i>Tuntematon</i>	Veren kreatiniinifosfokinaasiarvon suureneminen, painon lasku ***

*) Ahdistus ja masennusoireet johtuen makuaistin häiriöistä.

***) Heikentynyt makuaisti, mukaan lukien makuaistin puutos, paranee yleensä useiden viikkojen kuluessa lääkkeen lopettamisesta. Yksittäisissä tapauksissa pidempiaikaista makuaistin heikkenemistä on raportoitu.

****) Painon lasku seurauksena heikentyneestä makuaistista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Muutamia yliannostustapauksia (ad 5 g) on kuvattu, jolloin potilaalle on aiheutunut päänsärkyä, pahoinvointia, epigastrista kipua ja huimausta.

Yliannostuksen hoidoksi suositetaan lääkkeen poistamista elimistöstä ensisijaisesti antamalla lääkehiiltä. Tarvittaessa annetaan oireenmukaista tukihoidtoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti käytettävät sienitautilääkkeet, ATC-koodi: D01BA 02.

Terbinafiini on allyyliamiini, jolla on laajakirjoinen antifungaalinen vaikutus. Pieninä pitoisuuksina terbinafiini on fungisidinen dermatofyytteihin, homesieniin ja eräisiin dimorfisiin sieniin. Vaikutus hiivasieniin on joko fungisidinen tai fungistaattinen lajista riippuen.

Terbinafiini estää spesifisesti sienen sterolibiosynteesin varhaisessa vaiheessa. Tämä johtaa ergosterolin puutteeseen ja skvaleenin intrasellulaariseen kerääntymiseen, mikä johtaa sienisolun kuolemaan. Terbinafiinin vaikutus perustuu sienen solukalvossa olevan entsyymiin, skvaleeniepoksidaasiin, estämiseen. Skvaleeniepoksidaasi ei ole kytkeytynyt sytokromi-P450-järjestelmään.

Suun kautta annettuna lääke kerääntyy ihoon, hiuksiin ja kynsiin pitoisuuksina, joilla on fungisidinen vaikutus.

Terbinafiinia käytetään ihon ja kynsien sieni-infektioiden hoitoon, jonka on aiheuttanut *Tricophyton* (esim. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* ja *Epidermophyton floccosum*. Seuraavassa taulukossa on kuvattu MIC-arvot (pienin bakteerien kasvua estävä lääkeainepitoisuus).

Organismi	MIC vaihteluväli (mikrog/ml)
Tricophyton rubrum	0,001–0,15
Tricophyton mentagrophytes	0,0001–0,05
Tricophyton verrucosum	0,001–0,006
Tricophyton violaceum	0,001–0,1
Microsporum canis	0,0001–0,1
Epidermophyton floccosum	0,001–0,05

Terbinafiinin vaikutus moniin *Candida*-suvun sieniin on heikko.

Terbinafiinitableteilla, päinvastoin kuin paikallisesti annostellulla terbinafiinivoiteella, ei ole vaikutusta *Pityriasis (Tinea) versicolor* -sienen hoidossa.

5.2 Farmakokineetiikka

Terbinafiinin 250 mg:n kerta-annos johtaa 0,97 mikrog/ml huippupitoisuuteen plasmassa 2 tuntia antamisen jälkeen. Absorption puoliintumisaika on 0,8 tuntia, jakautumisen 4,6 tuntia.

Terbinafiini sitoutuu hyvin runsaasti plasman proteiineihin (99 %). Se leviää nopeasti ihon läpi ja väkevöityy lipofiiliseen sarveiskerrokseen. Terbinafiini erittyy myös taliin ja saavuttaa siten suuria pitoisuuksia karvapusseissa, hiuksissa ja runsaasti talirauhasia sisältävässä ihosta. On myös olemassa todisteita siitä, että terbinafiini kulkeutuu kynsilevyyn muutamassa viikossa hoidon aloittamisen jälkeen.

Terbinafiini metaboloituu nopeasti ja laajalti ainakin seitsemän CYP-isoentsyymien välityksellä. Siihen vaikuttavat eniten CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 ja CYP2C19. Biotransformaation tuloksena syntyy metaboliitteja, joilla ei ole antimykootista aktiivisuutta ja jotka erittyvät pääasiallisesti virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika on 17 tuntia.

Ruoka saattaa hieman vaikuttaa terbinafiinin hyötyosuuteen, mutta vaikutus ei ole kliinisesti merkittävä.

Ikään liittyviä muutoksia terbinafiinin vakaan tilan plasmapitoisuuksissa ei ole havaittu, mutta eliminaatio voi olla hidastunut potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa. Farmakokineettiset kerta-annostuskimukset potilaille, joilla oli ennestään maksasairaus, ovat osoittaneet, että Fungorinin puhdistuma saattaa pienentyä noin 50 %:lla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa (ad 1 vuosi) ei todettu merkittäviä toksisia vaikutuksia peroraalisilla annoksilla ad 100 mg/kg/vrk. Suurilla peroraalisilla annoksilla potentiaalisia kohde-elimä ovat maksa ja mahdollisesti myös munuaiset.

Rotilla tehdyssä 2-vuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa ei todettu kasvaimia eikä mitään hoitoon liittyviä poikkeavia löydöksiä peroraalisilla annoksilla ad 130 (koiraat) ja ad 156 (naaraat) mg/kg/vrk. Rotilla tehdyssä 2-vuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa todettiin suurimmalla peroraalisella annostasolla 69 mg/kg/vrk koiraiden maksatumori-insidenssin suurenemista. Muutosten, jotka saattavat liittyä peroksisomien proliferaatioon, on osoitettu olevan lajispesifisiä, koska niitä ei havaittu rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa eikä hiirillä, koirilla tai apinoilla tehdyissä tutkimuksissa.

Apinoilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa käytettiin suuria annoksia, todettiin retinan refraktiohäiriöitä suurimpia annoksia käytettäessä (ei-toksinen vaikutustaso 50 mg/kg). Näitä häiriöitä ilmeni erään terbinafiinin metaboliitin esiintyessä silmäkudoksessa ja ne katosivat, kun lääkkeen anto lopetettiin. Häiriöihin ei liittynyt histologisia muutoksia.

In vitro ja *in vivo* tehdyt genotoksisuutta selvittävät standardikokeet eivät antaneet viitteitä mutageenisuudesta tai klastogeenisuudesta.

Haittavaikutuksia hedelmällisyyteen tai muihin lisääntymisparametreihin ei todettu rotilla tai kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Magnesiumstearaatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Hypromelloosi
Selluloosa, mikrokiteinen
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

PVC/alumiiniläpipainopakkaus, 14, 28, 56 ja 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

19982

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. kesäkuuta 2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29. elokuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fungorin 250 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller terbinafinhydroklorid motsvarande 250 mg terbinafin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, oval tablett, med brytskåra på båda sidorna.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Onykomykos (nagelsvamp).
- Behandling av kroppssvamp, ljumsksvamp och fotsvamp (tinea corporis, tinea cruris och tinea pedis) i fall då oral behandling i allmänhet anses lämplig på grund av infektionens lokalisering, svårighetsgrad eller utbredning.

Obs! Oralt administrerat Fungorin är inte effektivt mot hudinfektioner orsakade av *pityriasis versicolor* eller *Candida*.

Vid genomförandet av behandling med antimikrobiella läkemedel ska officiella/lokala anvisningar för ändamålsenlig användning av läkemedlet beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

250 mg (1 tablett) en gång dagligen.

Behandlingstiden beror på indikationen och infektionens svårighetsgrad.

Onykomykos

För de flesta patienter krävs 6–12 veckor för en lyckad behandling.

Onykomykos i fingernaglar: I de flesta fall är 6 veckors behandling tillräcklig vid onykomykos i fingernaglar.

Onykomykos i tånaglar: I de flesta fall är 12 veckors behandling tillräcklig vid onykomykos i tånaglar.

För vissa patienter med dålig nageltillväxt kan en längre behandling vara nödvändig. Vid svampinfektion i naglar ses optimal klinisk effekt några månader efter den mykologiska läkningen och efter avslutad behandling. Denna tid motsvarar tiden det tar för en frisk nagel att växa ut.

Hudinfektioner

Rekommenderade behandlingstider: 2–4 veckor vid *Tinea corporis* och *tinea cruris* och 2–6 veckor vid *Tinea pedis* (mellan tårna, på fotsulan/mockasinlik).

Fullständig läkning av infektionen uppnås eventuellt inte förrän ett flertal veckor efter den mykologiska läkningen.

Nedsatt leverfunktion

Användning av Fungorin är kontraindicerat hos patienter med kronisk eller aktiv leversjukdom (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion

Terbinafintabletter har inte studerats i tillräcklig omfattning hos patienter med nedsatt njurfunktion och kan därför inte rekommenderas till denna patientgrupp (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Äldre patienter

Det finns inga bevis på att äldre patienter behöver en annan dosering eller att de upplever andra biverkningar än yngre patienter. Vid ordination av tabletter till äldre ska hänsyn tas till en möjlig risk för nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Erfarenhet från oral administrering av terbinafin hos barn är begränsad och användning rekommenderas ännu inte.

Administreringssätt

Tabletterna tas oralt med vatten. Tabletterna tas helst vid samma tid varje dag och kan tas på tom mage eller efter en måltid.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svårt nedsatt lever- eller njurfunktion.
- Kronisk eller aktiv leversjukdom

4.4 Varningar och försiktighet

Leverfunktion

Terbinafintabletter är kontraindicerat för patienter med kronisk eller aktiv leversjukdom. Innan terbinafinbehandlingen påbörjas ska leverfunktionstester utföras och eventuella tidigare leversjukdomar utvärderas. Levertoxicitet kan förekomma även hos patienter utan tidigare leversjukdom. Därför rekommenderas periodisk uppföljning med leverfunktionstest 4–6 veckor efter påbörjad behandling. Terbinafinbehandlingen ska omedelbart avslutas om patientens levervärden är förhöjda. Mycket sällsynta fall av allvarligt nedsatt leverfunktion (som i vissa fall haft dödlig utgång eller krävt levertransplantation) har rapporterats hos patienter som behandlats med terbinafintabletter. I majoriteten av fallen av nedsatt leverfunktion hade patienterna någon allvarlig underliggande

systemisk sjukdom, och ett kausalt samband med terbinafinbehandlingen har varit osäkert (se avsnitt 4.8).

I sällsynta fall har kolestas och hepatit rapporterats. Dessa påvisas ofta inom två månader efter påbörjad behandling.

Farmakokinetiska endosstudier hos patienter med befintlig leversjukdom har visat att terbinafins clearance kan reduceras med 50 % (se avsnitt 5.2). Terbinafin har inte undersökts i prospektiva kliniska studier hos patienter med kronisk eller aktiv leversjukdom och användning i denna patientgrupp är kontraindicerad (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Patienten ska uppmanas att omedelbart rapportera tecken eller symtom på funktionsstörning i levern, som klåda, oförklarligt ihållande illamående, aptitlöshet, trötthet, gulsot, kräkning, smärta i övre högra delen av buken, mörk urin eller ljus avföring. Om symtom förekommer ska patienten avbryta terbinafinbehandlingen och leverfunktionen ska omedelbart utvärderas (se avsnitt 4.8).

Hematologiska effekter

Patienter som behandlas med terbinafin och får hög feber eller halsont ska undersökas med avseende på möjlig hematologisk reaktion. I mycket sällsynta fall har det rapporterats om biverkningar gällande blodkropparna (neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni och pancytopeni). Vid förekomst av blodkroppsförändringar ska etiologin utredas. Justering av läkemedelsbehandlingen, inklusive avbrytande av terbinafinbehandlingen, ska övervägas.

Njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 50 ml/min eller serumkreatinin över 300 mikromol/l) har behandling med terbinafintabletter inte studerats tillräckligt och rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Hudreaktioner

I samband med terbinafinbehandling har det i mycket sällsynta fall uppkommit allvarliga hudreaktioner (t.ex. Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolis, syndrom med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)) (se avsnitt 4.8). Om progressiva hudutslag uppträder ska behandlingen avbrytas.

Terbinafin ska användas med försiktighet hos patienter med psoriasis eller *lupus erythematosus* eftersom förekomst eller försämring av dessa sjukdomar i mycket sällsynta fall har rapporterats i samband med terbinafinbehandling.

Annat att uppmärksamma

Terbinafin är en stark hämmare av isoenzym CYP2D6 vilket ska beaktas då terbinafin administreras samtidigt med läkemedel som metaboliseras via detta isoenzym (se avsnitt 4.5). Dosjustering kan krävas.

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekten av andra läkemedel på terbinafin

Plasmaclearance av terbinafin kan påskyndas av läkemedel som inducerar metaboliseringen och hämmas av läkemedel som hämmar funktionen av cytokrom P450. Om samtidig administrering av sådana läkemedel är nödvändigt kan terbinafindoseringen behöva justeras i enlighet med detta.

Följande läkemedel kan öka effekten eller plasmakoncentrationen av terbinafin

Cimetidin minskar clearance av terbinafin med 33 %.

Flukonazol ökade C_{max} - och AUC-värdet för terbinafin med 52 % respektive 69 % vilket beror på hämning av både CYP2C9- och CYP3A4-enzymerna. Liknande ökning i exponering kan uppträda när andra läkemedel som hämmar både CYP2C9 och CYP3A4, såsom ketokonazol och amiodaron, används tillsammans med terbinafin.

Följande läkemedel kan minska effekten eller plasmakoncentrationen av terbinafin

Rifampicin ökade clearance av terbinafin med 100 %.

Effekten av terbinafin på andra läkemedel

Studier som utförts *in vitro* och på friska frivilliga, visar att terbinafin har en obetydlig potential att hämma eller öka 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 läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 (se nedan).

Terbinafin påverkar inte clearance av antipyren eller digoxin.

Terbinafin hade ingen effekt på farmakokinetiken för flukonazol. Ingen kliniskt relevant interaktion förekom mellan terbinafin och de potentiellt samtidigt använda läkemedlen kotrimoxazol (trimetoprim och sulfametoxazol), zidovudin eller teofyllin.

Ett fåtal fall av menstruationsrubbingar har rapporterats hos patienter som fått samtidig behandling med terbinafintabletter och orala antikonceptiva medel men incidensen av dessa rubbningar ligger på samma nivå som för patienter som enbart tar orala antikonceptiva medel.

Terbinafin kan öka effekten eller plasmakoncentrationen av följande läkemedel

Terbinafin minskade clearance av intravenöst administrerat koffein med 21 %.

Föreningar som främst metaboliseras av CYP2D6

In vitro- och *in vivo*-studier har visat att terbinafin hämmar CYP2D6-medierad metabolism. Denna observation kan vara av klinisk relevans för föreningar som främst metaboliseras av CYP2D6, t.ex. vissa substanser ur följande läkemedelsgrupper: tricykliska antidepressiva, betablockerare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), antiarytmika (inklusive läkemedel i klass 1A, 1B och 1C) och typ B monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), framförallt om läkemedlet har ett smalt terapeutiskt index (se avsnitt 4.4).

Terbinafin minskade clearance av desipramin med 82 %.

Terbinafin hämmar metaboliseringen av dextrometorfan (hostmedicin och CYP2D6-testsubstrat). Förhöjda koncentrationer av dextrometorfan i plasma ökar risken för CNS-biverkningar orsakade av dextrometorfan.

I studier på friska frivilliga som beskrevs som snabba metaboliserare av dextrometorfan ökade terbinafin det metaboliska dextrometorfan/dextrorfan-förhållandet i urinen i medeltal 16–97-faldigt. Således kan terbinafin omvandla snabba metaboliserare av CYP2D6 till långsamma metaboliserare.

Terbinafin kan minska effekten eller plasmakoncentrationen av följande läkemedel

Terbinafin ökade clearance av ciklosporin med 15 %.

Koncentrationen av ciklosporin har hos vissa patienter visats minska en aning vid samtidig användning av terbinafin och ciklosporin men ändå hålla sig inom det terapeutiska området. Efter avslutad terbinafinkur kan koncentrationen av ciklosporin öka, därmed är det bra att övervaka koncentrationen av ciklosporin och vid behov minska dosen av ciklosporin.

Terbinafin kan försvaga effekten av kodein, tramadol och etylmorfin genom att förhindra metabolism till deras aktiva former.

Risken för levertoxicitet ökar vid samtidig användning av terbinafin och karbamazepin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Fostertoxicitetsstudier och fertilitetsstudier på djur tyder inte på några skadliga effekter. Eftersom klinisk erfarenhet av användning av Fungorin under graviditet är mycket begränsad ska Fungorin inte användas under graviditet om inte de potentiella fördelarna är tydligt större de potentiella riskerna.

Amning

Terbinafin utsöndras i bröstmjolk. Kvinnor som behandlas med oralt administrerad terbinafin ska inte amma.

Fertilitet

Djurstudier avseende foster- och reproduktionstoxicitet tyder inte på några skadliga effekter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Biverkningarna av terbinafin är oftast lindriga och övergående. De vanligaste biverkningarna är symtom i magtarmkanalen (mättnadskänsla, aptitlöshet, dyspepsi, illamående, lindriga magsmärtor, diarré), lindriga hudreaktioner (hudutslag, nässelutslag) och muskuloskeletala symtom (ledvärk, muskelvärk).

Biverkningarnas frekvens klassificeras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Blodet och lymfsystemet	<i>Mycket sällsynta</i>	Neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni,
-------------------------	-------------------------	--

		pancytopeni
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Anemi
Immunsystemet	<i>Mycket sällsynta</i>	Anafylaktoid reaktion, angioödem, förekomst eller försämring av kutan och systemisk lupus erythematosus
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Anafylaktisk reaktion, serumsjukdomsliknande reaktion
Metabolism och nutrition	<i>Mycket vanliga</i>	Minskad aptit
Psykiska störningar	<i>Ingen känd frekvens</i>	Ångest, depression*
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga</i>	Huvudvärk
	<i>Mindre vanliga</i>	Rubbning av smaksinnet, avsaknad av smaksinne**, försämrat smaksinne**
	<i>Mycket sällsynta</i>	Svindel, försämrat känselsinne, parestesi långvarig rubbning av smaksinnet
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Avsaknad av luktsinne, även permanent förlust av luktsinnet, försämrat luktsinne
Ögon	<i>Ingen känd frekvens</i>	Synstörningar, dimsyn, nedsatt synskärpa
Oron och balansorgan	<i>Mycket sällsynta</i>	Rotatorisk yrsel
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Nedsatt hörsel, försämrad hörsel, tinnitus
Blodkärl	<i>Ingen känd frekvens</i>	Vaskulit
Magtarmkanalen	<i>Mycket vanliga</i>	Mättnadskänsla, svullen mage, dyspepsi, illamående, magsmärtor, diarré
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Pankreatit
Lever och gallvägar	<i>Sällsynta</i>	Nedsatt leverfunktion, ökning av leverenzym
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Hepatit, gulsot, kolestas
Hud och subkutan vävnad	<i>Mycket vanliga</i>	Hudutslag, nässelutslag
	<i>Mycket sällsynta</i>	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), psoriasisliknande hudutslag eller försämring av psoriasis, håravfall, toxiskt hudutslag, exfoliativ dermatit, dermatit med blåsor
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Ljuskänslighetsreaktion, fotodermatos, allergisk ljuskänslighetsreaktion och polymorfa ljusutslag, syndrom med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Mycket vanliga</i>	Ledsmärtor, muskelsmärtor
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Rabdomyolys
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Vanliga</i>	Sjukdomskänsla
	<i>Mycket sällsynta</i>	Utmattnings
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Influensaliknande sjukdom, feber
Undersökningar	<i>Ingen känd frekvens</i>	Förhöjda kreatinfosfokinasyvärden i blodet, viktnedgång***

*) Ångest och depressiva symtom på grund av störningar i smaksinnet.

***) Försämrat smaksinne, inklusive avsaknad av smaksinne, återställs vanligen inom flera veckor efter avslutad behandling. Enskilda fall av förlängd försämring av smaksinnet har rapporterats.

****) Viktnedgång sekundärt till försämrat smaksinne.

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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

Ett fåtal fall med överdosering (ad 5 g) har rapporterats, vilka har orsakat huvudvärk, illamående, smärta i epigastriet samt yrsel.

Vid överdosering rekommenderas eliminering av läkemedlet, främst genom administrering av aktivt kol. Vid behov ges stödjande symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Svampmedel för systemiskt bruk, ATC-kod: D01BA 02.

Terbinafin är en allylamin med ett brett antimykotiskt spektrum. I låga koncentrationer har terbinafin en fungicid aktivitet gentemot dermatofyter, mögelsvampar och vissa dimorfa svampar. Effekten mot jästsvampar är antingen fungicid eller fungistatisk, beroende på arten.

Terbinafin hämmar specifikt svampens sterolbiosyntes i ett tidigt skede. Detta leder till brist på ergosterol och till intracellulär ackumulering av skvalen i svampens cellmembran, vilket resulterar i att svampcellen dör. Terbinafins effekt baserar sig på hämning av enzymet skvalenepoxidas som finns i svampens cellmembran. Skvalenepoxidas är inte kopplat till cytokrom P450-systemet.

Vid oral administrering av terbinafin ackumuleras läkemedlet i hud, hår och naglar i koncentrationer som ger fungicid effekt.

Terbinafin används för behandling av svampinfektioner i hud och naglar orsakade av *Tricophyton* (t.ex. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* och *Epidermophyton floccosum*. MIC-värdena (den lägsta koncentrationen av läkemedlet som hämmar bakterietillväxt) anges i följande tabell.

Organism	MIC-intervall (mikrog/ml)
Tricophyton rubrum	0,001–0,15
Tricophyton mentagrophytes	0,0001–0,05
Tricophyton verrucosum	0,001–0,006
Tricophyton violaceum	0,001–0,1
Microsporum canis	0,0001–0,1
Epidermophyton floccosum	0,001–0,05

Terbinafin har svag effekt på många svampar av släkten *Candida*.

I motsats till lokal behandling med terbinafinsalva, har terbinafintabletter ingen effekt vid behandling av svampen *Pityriasis (Tinea) versicolor*.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intag av en engångsdos på 250 mg terbinafin uppnås en maximal plasmakoncentration på 0,97 mikrog/ml 2 timmar efter administrering. Halveringstiden för absorption är 0,8 timmar och halveringstiden för distribution är 4,6 timmar.

Terbinafin binder mycket starkt till plasmaproteiner (99 %). Terbinafin sprids snabbt genom huden och koncentreras i det lipofila hornlagret. Terbinafin utsöndras även i talg, vilket medför höga

koncentrationer i hårfolliklarna, håret och de hudpartier som är rika på talgkörtlar. Det finns även bevis för att terbinafin distribueras till nagelplattan inom ett par veckor efter påbörjad behandling.

Terbinafin metaboliseras snabbt och omfattande av åtminstone sju CYP-isoenzymer. Metabolismen påverkas huvudsakligen av CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 och CYP2C19. Biotransformationen ger upphov till metaboliter, vilka saknar antimykotisk effekt och huvudsakligen utsöndras i urinen. Halveringstiden för eliminering är 17 timmar.

Biotillgängligheten kan påverkas något av föda men effekten saknar klinisk betydelse.

Inga åldersrelaterade förändringar av plasmakoncentrationen vid steady state har observerats, men eliminationshastigheten kan vara reducerad hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Farmakokinetiska endosstudier hos patienter med befintlig leversjukdom har påvisat att clearance av Fungorin kan vara reducerad med ca 50 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I långtidsstudier (upp till 1 år) på råttor och hundar sågs inga betydande toxiska effekter vid orala doser upp till 100 mg/kg/dag. Vid höga perorala doser är de potentiella målorganen lever och sannolikt även njurar.

I en tvåårig karcinogenicitetsstudie på råttor observerades inga tumörer eller andra onormala fynd relaterade till behandlingen vid perorala doser upp till 130 mg/kg/dag hos hanar och 156 mg/kg/dag hos honor. I en tvåårig karcinogenicitetsstudie på råttor observerades en ökad incidens av levertumörer hos handjur vid den högsta perorala dosnivån på 69 mg/kg/dag. Förändringarna, som eventuellt kan vara relaterade till proliferation av peroxisomer, har visats vara artspecifika, eftersom de inte sågs vid karcinogenicitetsstudier på råttor, eller i studier på möss, hundar eller apor.

I studier med höga doser på apor observerades refraktionsstörningar i retina vid användning av högre doser (icke toxisk effektnivå 50 mg/kg). Dessa störningar framkom vid närvaro av en terbinafinmetabolit i ögonvävnaden och försvann efter avslutad administrering av läkemedlet. Störningarna var inte relaterade till histologiska förändringar.

Standardtest med avseende på genotoxicitet *in vitro* och *in vivo* gav inga belägg för mutagen eller klastogen potential.

Inga biverkningar på fertilitet eller andra reproduktionsparametrar har observerats i studier på råttor och kaniner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Hypromellos
Cellulosa, mikrokristallin
Natriumstärkelseglykolat (typ A)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminiumblisterförpackning, 14, 28, 56 och 98 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19982

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2 juni 2006
Datum för den senaste förnyelsen: 29 augusti 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.7.2020