

## 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 sokea 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*

Suosittetut 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 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 maksan 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-annostukset 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 kehoitettava 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 korkea kuumetta tai kurkkukipua, tulee tutkia mahdollisten hematologisten reaktioiden varalta. Hyvin harvoin terbinafiinihoidon yhteydessä on raportoitu verisoluihin kohdistuvia haittoja (neutropeniaa, agranulosytoosia, trombosytopeniaa 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 (23 mg) natriumia 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.

Flukonatsolin kerta-annos 100 mg lisäsi terbinafiinin  $C_{max}$ -arvoa 52 %:lla ja AUC-arvoa 69 %:lla, mikä johtuu CYP2C9- ja CYP3A4-entsyymien estämisestä. Altistuminen voi vastaavasti lisääntyä käytettäessä terbinafiinin lisäksi muita lääkkeitä, jotka estävät sekä CYP2C9:n että CYP3A4:n toimintaa, kuten itrakonatsolia ja amiodaronia. Fungorin-tablettien annostusta voi siksi olla tarpeen muuttaa, kun niitä käytetään samanaikaisesti tällaisten lääkkeiden kanssa.

### Seuraavat lääkkeet voivat vähentää terbinafiinin vaikutusta tai pitoisuutta plasmassa

Rifampisiini lisäsi terbinafiinin puhdistumaa 100 %:lla.

### Terbinafiinin vaikutus muihin lääkeaineisiin

*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 antipyriiniin tai digoksiiniin 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 ei vaikuta hormonien aineenvaihduntaan.

### Terbinafiini voi lisätä seuraavien lääkkeiden vaikutusta tai pitoisuutta plasmassa

Terbinafiini vähensi laskimonsisäisesti annetun kofeiinin puhdistumaa 19 %: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 takaisinoton 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 etyyylimorfiinin vaikutusta estämällä niiden metaboloitumista aktiiviseen muotoonsa.

Maksatoksisuuden riski kasvaa terbinafiinin ja karbamatsepiinin yhteiskäytössä.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Eläimillä tehdyt sikiötoksisuus- ja fertiilitetutkimukset 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 esiintyvyyden arviointiin)

Veri ja imukudos	<i>Melko harvinainen</i>	Anemia
	<i>Hyvin harvinainen</i>	Neutropenia,

		agranulosytoosi, trombosytopenia, pansytopenia
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 ravitseminen	<i>Hyvin yleinen</i>	Vähentynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	<i>Yleinen</i>	Masennus*
	<i>Melko harvinainen</i>	Ahdistus*
Hermosto	<i>Hyvin yleinen</i>	Päänsärky
	<i>Yleinen</i>	Makuaistin häiriöt, makuaistin puutos**, heikentynyt makuaisti**, huimaus
	<i>Melko harvinainen</i>	Heikentynyt tunto, poikkeava tuntoaistimus
	<i>Tuntematon</i>	Hajuaistin puute, mukaan lukien pysyvä hajuaistin puutos, hajuaistin heikkeneminen
Silmät	<i>Yleinen</i>	Näköhäiriöt
	<i>Tuntematon</i>	Näön hämärtyminen, näöntarkkuuden heikkeneminen
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Melko harvinainen</i>	Tinnitus
	<i>Tuntematon</i>	Huonokuuloisuus, kuulon heikkeneminen
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>Melko harvinainen</i>	Valoyliherkkyysreaktio
	<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>	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, väsymys
	<i>Melko harvinainen</i>	Kuume
	<i>Tuntematon</i>	Influenssan kaltainen sairaus
Tutkimukset	<i>Melko harvinainen</i>	Painon lasku***
	<i>Tuntematon</i>	Veren kreatiniinifosfokinaasiarvon suureneminen

\*) 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.

Raportoiduissa tapauksissa hajuaistin muutokset tai hajuaistin puutos tapahtuvat yleensä samanaikaisesti makuaistin muutosten/puutoksen kanssa.

Jos etenevää morbilliformista ihottumaa ilmenee, hoito on lopetettava, koska on riski, että kehittymässä on vakava ihoreaktio, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 tukihoitoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ihon sienitautien lääkkeet, systeemisesti 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 entsyymien, skvaleeniepoksidaasin, 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, päivittäin kuin paikallisesti annostellulla terbinafiinivoiteella, ei ole vaikutusta *Pityriasis (Tinea) versicolor* -sienen hoidossa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

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. Ruokailu vaikuttaa kohtalaisesti terbinafiinin hyötyosuuteen, joka kasvaa n. 16 %, mutta ei kuitenkaan siinä määrin, että annostusta olisi tarpeen muuttaa.

### Jakautuminen

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.

### Biotransformaatio

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 antimykoottista aktiivisuutta ja jotka erittyvät pääasiallisesti virtsaan.

### Eliminaatio

Metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. Vakaassa tilassa AUC on noin 2,3 kertaa suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen. AUC-arvon nousun perusteella tehokas puoliintumisaika on noin 30 tuntia. Terbinafiinilla on kolmivaiheinen eliminaatio, ja sen terminaalinen puoliintumisaika on noin 16,5 päivää.

### Erityispotilasryhmät

Jos kyseessä on vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, alustavat tiedot viittaavat jyrkästi kohonneisiin plasmapitoisuuksiin, joten terbinafiinivalmistetta ei tule antaa näille potilaille ennen kuin lisätietoja on saatavilla. Ikään liittyviä muutoksia terbinafiinin vakaan tilan plasmapitoisuuksissa ei ole havaittu, mutta eliminaatio voi olla hidastunut potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa. Farmakokineettiset kerta-annostutkimukset potilaille, joilla oli ennestään maksasairaus, ovat osoittaneet, että Fungorinin puhdistuma saattaa pienentyä noin 50 %:lla.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

### Toistuvan annoksen toksisuus

Pitkäaikaisissa tutkimuksissa (enintään 1 vuosi) rotilla ja koirilla ei havaittu merkittäviä toksisia vaikutuksia kun lääkettä annettiin suun kautta enintään 100 mg/kg/vrk. Havaittiin kuitenkin, että maksa ja mahdollisesti myös munuaiset voivat vaurioitua käytettäessä suuria annoksia suun kautta.

Apinoilla tehdyssä 32 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa havaittiin taittohäiriöitä verkkokalvossa (NOAEL-arvo oli 50 mg/kg/vrk). Tämä johtui todennäköisimmin terbinafiinin metaboliitista, jota esiintyi silmässä. Vaikutus hävisi kun lääkkeen antaminen lopetettiin. Histologisia muutoksia ei voitu



havaita.

#### Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Standardisarja *in vitro* ja *in vivo* genotoksisuustestejä ei antanut näyttöä lääkkeen mutageenisesta tai klastogeenisestä potentiaalista.

Hiiressä tehdyssä kaksivuotisessa oraalisessa karsinogeenisuustutkimuksessa ei todettu kasvaimia eikä mitakaan hoitoon liittyviä poikkeavia löydöksiä, kun annos oli enintään 130 mg/kg/vrk (koiraat) ja 156 mg/kg/vrk (naaraat). Rotilla tehdyssä kaksivuotisessa oraalisessa karsinogeenisuustutkimuksessa todettiin koiraiden maksatumori-insidenssin suurenemista suurimmalla annostasolla 69 mg/kg/vrk, joka vastasi systeemistä altistusta kliinisessä käytössä. Kasvainten kehittymismekanismeja ei ole vahvistettu, eikä kliinistä merkitystä tiedetä. Muutokset saattavat liittyä peroksisomien proliferaatioon, ja niiden on osoitettu olevan lajispesifisiä, koska niitä ei havaittu hiiressä, koirilla eikä apinoilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa.

#### Hedelmällisyys sekä alkion ja sikiön kehitys

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen tai muihin lisääntymistoimintoihin.

## **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**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Oriontie 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**

15.9.2022

## 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).

### *Pediatrisk 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 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 %.

En engångsdos av flukonazol på 100 mg ökade  $C_{max}$ - och AUC-värdet för terbinafin med 52 % respektive 69 % vilket beror på hämning av både CYP2C9- och CYP3A4-enzymerna. Liknande ökning av exponering kan förekomma när andra läkemedel som hämmar både CYP2C9 och CYP3A4 administreras samtidigt med terbinafin, såsom itraconazol och amiodaron. Doseringen av Fungorin 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 %.

### 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 rubbingar ligger på samma nivå som för patienter som enbart tar orala antikonceptiva medel.

Terbinafin påverkar inte metaboliseringen av hormoner.

### Terbinafin kan öka effekten eller plasmakoncentrationen av följande läkemedel

Terbinafin minskade clearance av intravenöst administrerat koffein med 19 %.

### 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 metabolismen 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 bröstmjölk. 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, muskelsmärk).

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>Mindre vanliga</i>	Anemi
	<i>Mycket sällsynta</i>	Neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni, pancytopeni
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>Vanliga</i>	Depression*
	<i>Mindre vanliga</i>	Ångest*
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mycket vanliga</i>	Huvudvärk
	<i>Vanliga</i>	Rubbning av smaksinnet, avsaknad av smaksinne**, försämrat smaksinne**, svindel
	<i>Mindre vanliga</i>	Försämrat känselsinne, parestesi
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Avsaknad av luktsinne, även permanent förlust av luktsinnet, försämrat luktsinne
Ögon	<i>Vanliga</i>	Synstörningar
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Dimsyn, nedsatt synskärpa
Öron och balansorgan	<i>Mindre vanliga</i>	Tinnitus
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Nedsatt hörsel, försämrad hörsel
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>Mindre vanliga</i>	Ljuskänslighetsreaktion
	<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>	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, trötthet
	<i>Mindre vanliga</i>	Feber
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Influensaliknande sjukdom
Undersökningar	<i>Mindre vanliga</i>	Viktminskning***
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Förhöjda kreatininfosfokinasvärden i blodet

\*) 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.

\*\*\*\*) Viktminskning sekundärt till försämrat smaksinne.



I rapporterade fall av luktförändringar eller förlust av lukt förekommer detta vanligen samtidigt med smakförändringar/smakförlust.

Om progressivt morbillformt 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 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 utvärtes bruk, 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

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

### Absorption

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.

Biotillgängligheten av terbinafin påverkas i måttlig grad av födointag, ökar med ca 16 %, dock inte i sådan utsträckning att doseringsändringar behöver göras.

### Distribution

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.

### Metabolism

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.

### Eliminering

Metaboliterna utsöndras huvudsakligen i urinen. Vid steady state är AUC ca 2,3 gånger högre jämfört med efter en engångsdos. 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 terbinafin inte ska ges till dessa patienter innan ytterligare data föreligger. 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

### Toxicitet vid upprepad dosering

I långtidsstudier (upp till 1 år) på rått 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 refraktionsrubbnings 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 iaktas.

### Mutagenitet och karcinogenitet

Ett standardbatteri av genotoxicitetstester *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 mg/kg/dag (hanar) och 156 mg/kg/dag (honor). I en tvåårig karcinogenicitetsstudie på råttor observerades en ökad förekomst av levertumörer hos hanråttor vid den högsta dosnivån på 69 mg/kg/dag, vid vilken systemisk exponering liknade klinisk exponering. Mekanismen för tumörutvecklingen har inte fastställts. Den kliniska relevansen är okänd. Förändringarna, som kan vara relaterade till peroxisomproliferation, har visat sig vara artspecifika eftersom de inte sågs vid karcinogenicitetsstudier på mus, hund eller apa.

#### Fertilitet och embryofetal utveckling

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

## **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**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-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**

15.9.2022