

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Azurifin 250 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller terbinafinhydroklorid motsvarande 250 mg terbinafin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, rund, plan tablett, diameter 11 mm, med brytskåra på båda sidor, märkt på ena sidan med "T" ovanför brytskåran och "1" under brytskåran.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av terbinafinkänsliga svampinfektioner såsom Tinea corporis, Tinea cruris och Tinea pedis (orsakade av dermatofyter, se avsnitt 5.1) när oral behandling anses lämplig på grund av infektionens lokalisering, svårighetsgrad och utbredning.
- Behandling av onykomykos (terbinafinkänsliga svampinfektioner i naglar) orsakad av dermatofyter.

Observera att peroralt administrerad terbinafin inte är effektiv mot Pityriasis versicolor. Lokala riktlinjer bör beaktas, t.ex. officiella nationella rekommendationer angående behandling med antimikrobiella läkemedel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna:

250 mg en gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion

Användning av Azurifin tabletter har inte studerats i tillräcklig utstäckning hos patienter med nedsatt njurfunktion och rekommenderas därför inte till denna grupp (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet och avsnitt 5.2 Farmakokinetiska uppgifter).

Nedsatt leverfunktion

Azurifin tabletter rekommenderas inte till patienter med kronisk eller aktiv leversjukdom (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Hudinfektioner

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

Symtom på infektionen kan finnas kvar flera veckor efter att behandlingen avslutats.

Onykomykos

Behandlingstiden för flertalet patienter är 6–12 veckor.

Infektion i fingernaglar: 6 veckors behandling är normalt tillräckligt.

Infektion i tånaglar: 12 veckors behandling är normalt tillräckligt. För ett fåtal patienter kan upp till 6 månaders behandling behövas. Sämre nageltillväxt under de första veckorna av behandlingen kan vara ett tecken på att längre behandlingstid kan behövas. Fullständig utläkning av infektionen uppnås eventuellt inte förrän ett flertal veckor efter att behandlingen avslutats, vilket är den tid det tar för en frisk nagel att växa ut.

Äldre

Det finns inga bevis som tyder på att äldre patienter behöver en annan dos eller får andra biverkningar än yngre patienter. Vid förskrivning av Azurifin tabletter till patienter i denna ålderskategori, ska den eventuellt redan befintliga njur- och leverfunktionsnedsättningen beaktas (se avsnitt 4.4. Varningar och försiktighet).

Administreringssätt:

Oral användning.

Behandlingstiden varierar beroende på indikation och infektionens svårighetsgrad.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allvarligt nedsatt njurfunktion.
- Allvarligt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Terbinafin är en stark hämmare av enzymet CYP2D6 vilket bör beaktas då Azurifin kombineras med läkemedel som metaboliseras via CYP2D6 och som titreras individuellt (se avsnitt 4.5). Dosjustering kan krävas.

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion (se 4.2 och 4.3)

Leverfunktion

Azurifin tabletter rekommenderas inte till patienter med kronisk eller aktiv leversjukdom. Innan Azurifin tabletter förskrivs ska ett leverfunktionstest genomföras. Hepatotoxicitet kan uppkomma hos patienter med eller utan redan befintlig leversjukdom och därför rekommenderas periodisk monitorering av resultatet av leverfunktionstestet (efter 4–6 veckors behandling). Behandlingen med Azurifin tabletter ska avslutas omedelbart om testresultatet stiger. Väldigt sällsynta fall av allvarlig leversvikt (några med dödlig utgång eller behov av transplantation) har rapporterats hos patienter behandlade med Azurifin tabletter. I majoriteten av fallen av leversvikt, led patienterna av allvarliga underliggande systemiska tillstånd, och ett

kausalt samband med behandlingen var ovisst (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer och 4.8 Biverkningar).

Patienter som behandlas med Azurifin tabletter ska informeras om att omedelbart rapportera tecken och symtom på oförklarligt ihållande illamående, nedsatt aptit, utmattning, kräkningar, smärta i övre högra buken, ikterus, mörk urin eller blek faeces. Patienter med dessa symtom ska avbryta behandlingen med oralt Azurifin och patientens leverfunktion ska omedelbart utvärderas.

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

Dermatologiska effekter

Allvarliga hudreaktioner (t.ex. Steven-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys, hudutslag med eosinofili och systemiska symtom) har väldigt sällan rapporterats hos patienter behandlade med Azurifin tabletter. Behandlingen med Azurifin ska avbrytas om progressivt hudutslag uppkommer.

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

Hematologiska effekter

Mycket sällsynta fall av blodsjukdomar (neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni, pancytopeni) har rapporterats hos patienter behandlade med Azurifin tabletter. Orsaken till blodsjukdomarna ska utredas och ett övervägande göras om förändring i medicineringen, inklusive avbruten behandling med Azurifin tabletter.

Patienter som tar terbinafin som utvecklar hög feber eller ont i halsen bör undersökas om möjliga hematologiska reaktioner.

Njurfunktion

Azurifin tabletters användning hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 50 ml/min eller serumkreatinin på mer än 300 mikromol/l) har inte studerats fullständigt och rekommenderas därför inte (se avsnitt 5.2 Farmakokinetiska egenskaper).

Hjälpämnen med känd effekt

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

Effekter av andra läkemedel på Azurifin

Plasmaclearance för terbinafin kan ökas av substanser som inducerar metabolismen (t.ex. rifampicin) och kan minskas av substanser som inhiberar cytokrom P450 (t.ex. cimetidin). Vid samtidig administrering av sådana substanser kan dosjustering för terbinafin behöva göras.

Följande läkemedel kan öka effekten eller plasmakoncentrationen av Azurifin:

Cimetidin minskar Azurifin clearance med 33%.

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

Följande läkemedel kan minska effekten eller plasmakoncentrationen av Azurifin:

Rifampicin ökar clearance av Azurifin med 100%.

Dosering av Azurifin tabletter kan därför behöva justeras vid samtidig behandling med sådana läkemedel.

Azurifin effekt på andra läkemedel:

Enligt resultat från *in vitro* studier och studier på friska frivilliga, visar Azurifin ett försumbart potential att inhibera eller öka clearance av de flesta läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450 systemet (t.ex. terfenadin, triazolam, tolbutamid eller p-piller) med undantag för de som metaboliseras genom CYP2D6 (se nedan).

Azurifin påverkar inte antipyrin eller digoxins clearance.

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

Vissa fall av oregelbunden menstruation har rapporterats hos patienter behandlade med Azurifin tabletter samtidigt som p-piller, men denna incidens ligger inom samma intervall som incidensen för patienter som enbart tar p-piller.

Terbinafin påverkar inte metabolismen av hormoner.

Azurifin kan öka effekten eller plasmakoncentrationen av följande läkemedel:

Koffein

En viss hämning av enzymet CYP1A2 har observerats *in vitro*. Azurifin minskade intravenöst administrerad koffeins clearance med 19%.

Föreningar främst metaboliserade av CYP2D6

In vitro och *in vivo* studier har visat att Azurifin inhiberar den CYP2D6-medierade metabolismen. Dessa fynd kan vara av klinisk relevans för föreningar som främst metaboliseras av CYP2D6, t.ex. vissa medlemmar av följande läkemedelsklasser: Tricykliskt antidepressiva (TCA), betablockerare, selektiva serotonin återupptagshämmare (SSRI), antiarytmika (inklusive klass 1A, 1B och 1C) och monoaminoxidasinhibitorer (MAO-hämmare) typ B, framförallt om de har ett smalt terapeutiskt fönster (se avsnitt 4.4. Varningar och försiktighet).

Azurifin minskade desipramin clearance med 82%.

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

Azurifin kan minska effekten eller plasmakoncentrationen av följande läkemedel

Azurifin ökade ciclosporins clearance med 15%.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Fostertoxicitetsstudier och fertilitetsstudier i djur påvisar inga oönskade effekter. Eftersom klinisk erfarenhet hos gravida kvinnor är väldigt begränsad ska Azurifin tabletter inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med Azurifin och de potentiella fördelarna för mamman överväger de potentiella riskerna för fostret.

Amning

Azurifin utsöndras i modersmjölken, mammor som behandlas med Azurifin ska därför inte amma.

Fertilitet

Djurstudier visar inga oönskade effekter på fetal toxicitet eller fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har genomförts på Azurifin tabletters effekt på förmågan att köra eller använda maskiner. Patienter som upplever yrsel som oönskad effekt ska undvika att köra eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande reaktioner har observerats i kliniska studier eller efter att produkten markandsförts.

I kliniska prövningar har upp till 10% upplevt biverkningar.

Biverkningarna är vanligen övergående. Vanligast är gastro-intestinala besvär (5%).

Biverkningarna (tabell 1) är indelade efter frekvens med den mest frekventa först 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)

Tabell 1

Blodet och lymfsystemet	
<i>Mindre vanliga</i> <i>Mycket sällsynta</i>	Anemi Neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni (frekvens $< 0,02\%$), pancytopeni

Immunsystemet	
<i>Mycket sällsynta</i>	Anafylaktoid reaktion, angioödem, kutan och systemisk lupus erythematosus
<i>Ingen känd frekvens</i>	Anafylaktisk reaktion, serum sjuka-liknande 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>	Hypogeusi**, ageusi**, yrsel
<i>Mindre Vanliga</i>	Parestesi och hypoestesi
<i>Sällsynta</i>	Sjukdomskänsla
<i>Ingen känd frekvens</i>	Anosmi
Ögon	
<i>Vanliga</i>	Nedsatt syn
<i>Ingen känd frekvens</i>	Suddig syn, nedsatt synskärpa
Öron och balansorgan	
<i>Mindre vanliga</i>	Tinnitus
<i>Ingen känd frekvens</i>	Hypoacusis, försämrad hörsel
Blodkärl	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Vaskulit
Magtarmkanalen	
<i>Mycket vanliga</i>	Uppkördhet, utspänd buk, dyspepsi, illamående, buksmärtor, diarré
<i>Ingen känd frekvens</i>	Pankreatit
Lever och gallvägar	
<i>Sällsynta</i>	Leversvikt, ökade leverenzymmer
<i>Ingen känd frekvens</i>	Hepatit, ikterus, kolestatit
Hud och subkutan vävnad	
<i>Mycket vanliga</i>	Klåda, utslag
<i>Mindre vanliga</i>	Fotosensibilitetsreaktioner
<i>Mycket sällsynta</i>	Erythema multiforme, Steven-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), toxiska hudutslag, exfoliativ dermatit, bullös dermatit
<i>Ingen känd frekvens</i>	Psoriasisliknande utbrott eller försämring av psoriasis, alopeci. Hudutslag med eosinofili och systemiska symtom, fotodermatos, allergisk ljuskänslighetsreaktion och polymorfa ljusutslag.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
<i>Mycket vanliga</i>	Artros, myalgi
<i>Ingen känd frekvens</i>	Rabdomyolys

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
<i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i> <i>Ingen känd frekvens</i>	Fatigue Pyrexia Influensaliknande illamående
Undersökningar	
<i>Mindre vanliga</i> <i>Ingen känd frekvens</i>	Viktninskning*** Ökad blodkreatininfosfokinas

*Ångest och depressiva symtom sekundärt till dysgeusi

**Hypogeusi, inklusive ageusi, som vanligtvis återställs inom flera veckor efter avslutad behandling. Enskilda fall av förlängd hypogeusi har rapporterats.

***Viktninskning sekundärt till hypogeusi

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 via Läkemedelsverket, Box 26, SE-751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

Ett fåtal fall med överdosering (upp till 5 gram) har rapporterats, vilka har orsakat huvudvärk, illamående, smärta i epigastriet samt yrsel. Vid överdosering rekommenderas eliminering av läkemedlet, främst genom administrering av aktivt kol, samt stödjande symptomatisk behandling vid behov.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika. Invärtes medel vid hudmykoser, ATC-kod: D01BA 02

Verkningsmekanism

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

Terbinafin interfererar specifikt i ett tidigt skede av svampens sterolbiosyntes genom hämning av squalenepoxidas. Detta leder till brist på ergosterol och till intracellulär ackumulering av squalen i svampens cellmembran, vilket resulterar i att svampcellen dör.

Vid oral administrering av terbinafin uppnås läkemedelskoncentrationer i hud, hår och naglar som ger fungicid effekt. 15-20 dagar efter avslutad behandling finns fortfarande mätbara koncentrationer av aktiv substans.

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

Nedanstående tabell anger intervall för minsta hämmande koncentration (MIC) som krävs för respektive dermatofyt.

<u>Organism</u>	<u>MIC-intervall (mikrog/ml)</u>
<i>Trichophyton rubrum</i>	0,001-0,15
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0,0001-0,05
<i>Trichophyton verrucosum</i>	0,001-0,006
<i>Trichophyton violaceum</i>	0,001-0,1
<i>Microsporum canis</i>	0,0001-0,1
<i>Epidermophyton floccosum</i>	0,001-0,05

Terbinafin har ringa effekt på många jästsvampar av typen *Candida*.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intag av en engångsdos av 250 mg terbinafin uppnås en maximal plasmakoncentration på 0,97 µg/ml inom två timmar efter administrering. Absorptionshalveringstiden är 0,8 timmar och distributionshalveringstiden 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 starkt till plasmaproteiner (99%).

Terbinafin diffunderar snabbt genom dermis 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 belägg för att terbinafin distribueras till nagelplattan inom ett par veckor efter behandlingsstart.

Metabolism

Terbinafin metaboliseras snabbt av CYP-isoenzymerna, huvudsakligen CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 och CYP2C19. Nedbrytningen ger upphov till metaboliter, vilka saknar antimykotisk effekt.

Eliminering

Metaboliterna utsöndras huvudsakligen i urinen.

Vid steady state är AUC ca 2,3 gånger högre jämfört med efter 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 kraftig förhöjda plamanivåer, varför Azurifin inte ska ges till dessa patienter innan ytterligare data föreligger.

Hos patienter med befintlig lätt till allvarlig leverinsufficiens, har farmakokinetiska singeldosstudier visat att clearance av terbinafin kan vara reducerad med 50%.

Inga åldersberoende förändringar i farmakokinetiken har observerats, men eliminationshastigheten av terbinafin kan vara reducerad hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, vilket resulterar i högre blodkoncentrationer av terbinafin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det ungefärliga LD₅₀-värdet för terbinafin överstiger 4 g/kg hos både mus och råtta.

Under långtidsstudier (upp till 1 år) på råtta och hund sågs inga markanta toxiska effekter hos något av djurslagen vid orala doser på upp till 100 mg/kg/dag. Vid högre orala doser identifierades lever och sannolikt även njurar som potentiella målorgan.

I en tvåårig karcinogenicitetsstudie på mus sågs inga neoplastiska eller andra onormala fynd som kunde tillskrivas terbinafin vid doser på upp till 130 mg/kg/dag (hanar) respektive 156 mg/kg/dag (honor). I en tvåårig oral karcinogenicitetsstudie på råtta observerades en ökad incidens av levertumörer hos handjur vid den högsta dosnivån på 69 mg/kg, vid vilken systemisk exponering var liknande klinisk exponering. Mekanismen bakom utvecklingen av tumören har inte fastställts. Den kliniska relevansen är okänd. Förändringarna, som eventuellt kan vara relaterade till peroxisomproliferation, har visats vara artspecifika, eftersom de inte sågs vid karcinogenicitetsstudier på mus, hund eller apa.

Vid högdosstudier på apa observerades brytningsrubbingar i retina vid de högre doserna (icke toxisk effektnivå 50 mg/kg). Dessa rubbningar associerades med närvaro av en terbinafinmetabolit i ögonvävnaden och försvann vid utsättande av den aktiva substansen. De var inte relaterade till histologiska förändringar.

Ett standardbatteri av genotoxicitetstester *in vitro* och *in vivo* gav inga belägg för mutagen eller klastogen potential.

Inga oönskade effekter på fertilitet eller andra reproduktionsparametrar har observerats vid studier på råtta och kanin.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Kroskarmellosnatrium
Hypromellos
Mikrokristallin cellulosa

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Al/PVC/PVdC-blister: 3 år.

HDPE-burk med LDPE-lock: 18 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Denna produkt kräver ej några särskilda förvaringsförhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/PVC/PVdC-blister och HDPE-burk med LDPE-lock.

Förpackningsstorlekar:

HDPE-burk: 14, 28, 500 tabletter.

Blister: 7, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 84, 90, 98, 100, 50x1 (endos) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Holsten Pharma GmbH

Hahnstrasse 31-35

60528 Frankfurt am Main

Tyskland

8 NUMMER PNUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21401

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2005-02-25

Datum för den senaste förnyelsen: 2009-02-26

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-31