

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lamisil 250 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller terbinafinhydroklorid motsvarande 250 mg terbinafin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

En tablett (250 mg) en gång dagligen tillsammans med föda.

Behandlingstidens längd varierar beroende på indikation och infektionens svårighetsgrad. Maximal behandlingstid är 3 månader.

Riktlinjer för behandling av olika infektionstyper, hud:

Tinea pedis (mellan tårna, på fotsulorna, mockasinlik): 2-6 veckor.

Tinea corporis, *T. cruris*: 2-4 veckor.

Kutan candidainfektion: 2-4 veckor.

Nagelsvamp på fingrar: Behandling under 6 veckor är vanligen tillräcklig för utläkning.

Nagelsvamp på tår kräver vanligen 12 veckors behandling för utläkning. Hos patienter med dålig nageltillväxt och nagelsvamp på de stora tånaglarna kan längre behandling vara nödvändig.

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

Ytterligare information om speciella patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Lamisil tabletter är kontraindicerat hos patienter med kronisk eller aktiv leversjukdom (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

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

Äldre

Det finns inga data som talar för att äldre patienter kräver en annan dosering eller upplever andra biverkningar än yngre patienter. Vid förskrivning av Lamisil tabletter till patienter i denna åldersgrupp ska hänsyn tas till en möjlig risk av redan nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Barn

Erfarenhet av behandling på barn är begränsad.

4.3 Kontraindikationer

Kronisk eller aktiv leversjukdom.

Kraftigt nedsatt njurfunktion.

Överkänslighet mot terbinafin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Leverfunktion

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

Mycket sällsynta fall av allvarlig leversvikt har rapporterats (några med dödlig utgång eller som har krävt levertransplantation) hos patienter som behandlats med Lamisil tabletter. I majoriteten av fallen av leversvikt har patienterna haft allvarliga underliggande systemiska tillstånd (se avsnitt 4.3 och 4.8).

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

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

Dermatologiska effekter

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

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

Hematologiska effekter

Mycket sällsynta fall av blodsjukdom (neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni, pancytopeni) har rapporterats hos patienter som behandlats med Lamisil tabletter.

Etiologin för eventuella blodsjukdomar som uppstår hos patienter som behandlas med Lamisil tabletter ska utvärderas. Man bör överväga en eventuell förändrad medicinering, inklusive utsättande av behandling med Lamisil tabletter.

Njurfunktion

Lamisil tabletter har inte studerats i tillräcklig omfattning hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 50 ml/min eller serumkreatinin över 300 µmol/l) och kan därför inte rekommenderas (se avsnitt 5.2).

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 terbinafin

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

Följande läkemedel kan öka effekten eller plasmakoncentrationen av terbinafin

Cimetidin minskade clearance av terbinafin med 33%.

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

Följande läkemedel kan minska effekten eller plasmakoncentrationen av terbinafin

Rifampicin ökade clearance av terbinafin med 100%.

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

Effekter av terbinafin på andra läkemedel

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

Terbinafin påverkar inte clearance av antipyrin, digoxin eller flukonazol.

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

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

Terbinafin påverkar inte metabolismen av hormoner.

Terbinafin kan öka effekten eller plasmakoncentrationen av följande läkemedel

Koffein

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

Läkemedel som övervägande metaboliseras av CYP2D6

Studier *in vitro* och *in vivo* har visat att terbinafin hämmar den CYP2D6-medierade metabolismen. Detta kan vara av klinisk betydelse och kan kräva dosjustering för läkemedel som övervägande metaboliseras av CYP2D6, t ex vissa medlemmar av följande läkemedelsgrupper; tricykliska antidepressiva, beta-blockerare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), antiarytmika (inklusive klass 1A, 1B och 1C) och monoaminoxidashämmare (MAO) typ B, särskilt om de har ett smalt terapeutiskt fönster (se avsnitt 4.4).

Terbinafin minskade clearance av desipramin med 82%.

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

Terbinafin kan minska effekten eller plasmakoncentrationen av följande läkemedel

Terbinafin ökade clearance av ciklosporin med 15%.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

Terbinafin utsöndras i bröstmjölk.

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

Fertilitet

Djurstudier visar inga oönskade effekter på fetal toxicitet eller fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

I kliniska prövningar har upp till 10% upplevt biverkningar.

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

Biverkningarna i tabellen (tabell 1) är rangordnade efter frekvens, med de vanligaste förekommande biverkningarna först, enligt följande frekvensskattning: mycket vanliga ($\geq 1/10$); 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	
Mindre vanliga Mycket sällsynta	Anemi Neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni (frekvens $< 0,02\%$), pancytopeni
Immunsystemet	
Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Anafylaktoid reaktion, angioödem, kutan och systemisk lupus erythematosus Anafylaktiska reaktioner, serumsjuka liknande reaktion
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Minskad aptit
Psykiska störningar	
Vanliga Mindre vanliga	Depression* Ångest*
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Huvudvärk Hypogeusi**, ageusi**, yrsel Parestesi och hypoestesi, Anosmi
Ögon	
Vanliga Ingen känd frekvens	Nedsatt syn Suddig syn, nedsatt synskärpa
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Tinnitus Hypoakusis, nedsatt hörsel
Blodkärl	
Ingen känd frekvens	Vaskulit
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga Ingen känd frekvens	Uppkördhet, utspänd buk, dyspepsi, illamående, buksmärtor, diarré Pankreatit
Lever och gallvägar	
Sällsynta Ingen känd frekvens	Leversvikt, ökning av leverenzymmer Hepatit, gulsot, kolestas
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Utslag, urtikaria

Mindre vanliga Mycket sällsynta	Fotosensibilitetsreaktioner Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), toxiska hudutslag, exfoliativ dermatit, bullös dermatit Psoriasisliknande hudutslag eller förvärrad psoriasis Alopecia
Ingen känd frekvens	Hudutslag med eosinofili och systemiska symtom
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga Ingen känd frekvens	Artralgi, myalgi Rabdomyolys
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga Mindre vanliga	Fatigue Pyrexia
Ingen känd frekvens:	Influensaliknande sjukdomstillstånd
Undersökningar	
Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Viktninskning*** Ökning av kreatinfosfokinas (CK) i blodet

* Ängest och depressiva symtom sekundära effekter till dysgeusi.

** Hypogeusi, inklusive ageusi, som oftast återgår/normaliseras inom några veckor efter avbruten behandling med läkemedlet. Enskilda fall av ihållande hypogeusi har rapporterats.

*** Viktninskning sekundär effekt till hypogeusi.

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

Om progressivt morbilliformt hudutslag uppträder, ska behandlingen avbrytas p.g.a. risken för utveckling av allvarlig hudreaktion som Stevens-Johnson syndrom eller toxisk epidermal nekrolys.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Svampmedel för systemiskt bruk, ATC-kod: D01BA02.

Verkningsmekanism

Lamisil tabletter har till skillnad från topikal Lamisil behandling ingen effekt vid behandling av Pityriasis (Tinea) versicolor.

Terbinafin är en allylamin med brett antimykotiskt spektrum verksamt mot dermatofyter i hud, hår och naglar inkluderande dermatofyter som *Trichophyton* (t ex *T rubrum*, *T mentagrophytes*, *T verrucosum*, *T violaceum*), *Microsporum* (t ex *M canis*). I låga koncentrationer har terbinafin en fungicid aktivitet gentemot dermatofyter, mögelsvampar och vissa dimorfa svampar. Medlets effekt mot jästsvampar är fungicid eller fungistatisk, beroende på svampart.

Terbinafin interfererar specifikt i ett tidigt skede av sterolbiosyntesen hos svampen genom hämning av squalenepoxidas i svampens cellmembran. Detta leder till brist på ergosterol och till intracellulär ackumulering av squalen vilket resulterar i att svampcellen dör. Vid oral administration av terbinafin uppnås läkemedelskoncentrationer i hud, hår och naglar som ger fungicid effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

Metaboliterna utsöndras huvudsakligen i urinen. Vid steady state är AUC ca 2,3 gånger högre jämfört med efter 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 Lamisil inte ska ges till dessa patienter innan ytterligare data föreligger. Farmakokinetikstudier hos patienter med leversjukdom, har visat på 50 % minskning av clearance för terbinafin.

Inga kliniska relevanta åldersberoende förändringar i farmakokinetiken har observerats, men eliminationshastigheten av terbinafin kan minska p.g.a. metaboliska förändringar hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion och resultera i högre blodkoncentrationer av terbinafin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepad dosering

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

I en 32-veckors studie hos apa har man observerat refraktionsrubbingar 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.

Mutagenicitet och karcinogenicitet

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

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

Fertilitet och embryofetal utveckling

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, hypromellos, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen (ljuskänsligt).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar: 14, 28, 98 tabletter (tryckförpackningar).

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

Novartis Sverige AB
Box 1218
164 28 Kista

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11640

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4 september 1992
Datum för den senaste förnyelsen: 4 september 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-01-25