

## PREPARATOMTALE

### 1 LEGEMIDLETS NAVN

Terbinafin Orifarm 250 mg tabletter

### 2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 250 mg terbinafin som terbinafinhydroklorid.  
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

### 3 LEGEMIDDELFORM

Tablett

Rund hvit eller off-white flat tablett med avskrådd kant, med delestrek og med R250 på baksiden.

### 4 KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjoner

Behandling av terbinafinfølsomme soppinfeksjoner som tinea corporis, tinea cruris og tinea pedis forårsaket av dermatofytter når dette anses som hensiktsmessig på grunn av infeksjonens sted, alvorlighetsgrad eller omfang.

Behandling av onykomykose (terbinafinfølsom soppinfeksjon i neglene) forårsaket av dermatofytter.

Terbinafin Orifarm-tabletter har ingen effekt mot pityriasis versicolor. Offisielle lokale retningslinjer bør følges, for eksempel nasjonale anbefalinger med hensyn til korrekt bruk og forskrivning av antimikrobielle legemidler.

#### Dosering

Tablettene bør ikke deles. Varigheten av behandlingen avhenger av indikasjonen og infeksjonens alvorlighetsgrad.

Voksne: 250 mg én gang daglig.

#### Hudinfeksjoner:

Anbefalt behandlingstid:

- Tinea pedis (interdigital, plantar-/mokkasintype) 2–6 uker
- Tinea corporis 2–4 uker
- Tinea cruris 2–4 uker

Det kan gå flere uker etter avsluttet mykologisk behandling før alle tegn og symptomer på infeksjonen er helt borte.

#### Onykomykose

For de fleste pasienter vil behandlingstiden være mellom 6 og 12 uker.

I de fleste tilfeller er 6 ukers behandling tilstrekkelig ved onykomykose i fingerneglene.

Behandlingstid under 12 uker kan forventes for yngre pasienter eller for pasienter med infeksjon i fingerneglene eller i tånegler utenom stortåen.

I de fleste tilfeller er 12 uker tilstrekkelig ved behandling av infiserte tånegler, men hos noen pasienter kan behandling i 6 måneder eller lenger være nødvendig.

Dårlig neglevekst under de første behandlingsukene kan være en hjelp til å identifisere de

pasientene som trenger lengre behandling. Det kan gå flere uker etter avsluttet mykologisk behandling før alle tegn og symptomer på infeksjonen er helt borte.

#### Nedsatt leverfunksjon:

Terbinafin tabletter er ikke anbefalt til pasienter med kroniske eller aktiv leversykdom (se pkt. 4.4).

#### Nedsatt nyrefunksjon:

Bruk av terbinafin tabletter er ikke tilstrekkelig undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og anbefales derfor ikke til denne pasientpopulasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### Eldre:

Det er ingenting som tyder på at det er nødvendig med dosejustering for eldre eller at eldre pasienter opplever andre bivirkninger enn yngre pasienter. Ved forskrivning av terbinafin tabletter til eldre pasienter, bør det vurderes for muligheten for allerede eksisterende nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

#### Pediatrisk populasjon:

Ikke anbefalt på grunn av manglende erfaring med oral terbinafin.

#### Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor terbinafin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Leverfunksjon

Terbinafin Orifarm-tabletter anbefales ikke til pasienter med kronisk eller aktiv leversykdom. Hos pasienter med tidligere leversykdom bør leverfunksjonen vurderes før Terbinafin Orifarm forskrives.

Hepatotoksisitet kan forekomme hos pasienter som ikke tidligere har hatt leversykdom, derfor anbefales det regelmessig kontroll (etter 4-6 ukers behandling) av leverfunksjonen. Terbinafin bør avbrytes umiddelbart ved forhøyede enzymverdier..

Svært sjeldne tilfeller av alvorlig leversvikt (noen med fatalt utfall, eller som krevde levertransplantasjon) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med terbinafin tabletter. Hovedandelen av pasientene som fikk leversvikt, hadde alvorlige bakenforliggende systemiske tilstander. En årsakssammenheng med inntak av terbinafin tabletter er usikker (se pkt. 4.8 ).

Pasienter som får terbinafin tabletter bør instrueres i å rapportere øyeblikkelig symptomer som leverdysfunksjon, bl.a. pruritus, uforklarlig vedvarende kvalme, anoreksi, tretthet, brekninger, fatigue, abdominale smerter øverst i høyre side, gulsott, mørk urin eller blek avføring. Pasienter med disse symptomene bør seponere oral terbinafin, og pasientens leverfunksjon bør undersøkes umiddelbart.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av kolestase og hepatitt, normalt innen de 2 første månedene av behandlingen. Hvis en pasient viser tegn eller symptomer på leverdysfunksjon (pruritus, vedvarende kvalme, anoreksi, tretthet, eller gulsott, brekninger, tretthet, abdominale smerter, mørk urin eller blek avføring, se pkt. 4.8), bør leverfunksjonen vurderes og behandling seponeres. Farmakokinetiske enkeltdose-studier hos pasienter med kronisk eller aktiv leversykdom indikerer at terbinafin clearance kan være redusert med 50 % (se pkt. 5.2). Terapeutisk bruk av terbinafin

hos pasienter med kronisk eller aktiv leversykdom er ikke undersøkt i prospektive kliniske forsøk, og kan derfor ikke anbefales.

#### Dermatologiske effekter

Alvorlige hudreaksjoner (f.eks. Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, overfølsomhetsreaksjon med utslett, eosinofili og systemiske symptomer) har vært rapportert svært sjelden hos pasienter som behandles med terbinafin tabletter. Ved tiltagende hudutslett bør behandling med terbinafin tabletter seponeres.

Terbinafin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med psoriasis eller lupus erytematosus, da svært sjeldne tilfeller av forverring er rapportert.

#### Hematologiske effekter

Svært sjeldne tilfeller av sykdommer i blod (neutropeni, agranulocytose, trombocytopeni og pancytopeni) har vært rapportert hos pasienter behandlet med terbinafin tabletter. Årsaken til sykdommer i blod hos pasienter som har fått terbinafin tabletter bør vurderes med tanke på mulig endring av behandlingsregime, inkludert seponering av terbinafinbehandling.

Pasienter som behandles med terbinafin og som får høy feber eller sår hals, bør undersøkes for mulige hematologiske reaksjoner.

#### Nyrefunksjon

Bruk av terbinafin tabletter hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 50 ml/min eller serumkreatinin på mer enn 300 mikromol/l) er ikke tilstrekkelig undersøkt, og anbefales derfor ikke (se pkt. 5.2).

#### Interaksjon med andre legemidler

Terbinafin er en potent hemmer av isoenzym CYP2D6. Dette må tas i betraktning hvis terbinafin kombineres med andre legemidler som metaboliseres av dette isoenzymet som titreres individuelt (se pkt. 4.5), og dosen bør justeres etter behov

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Effekt av andre legemidler på terbinafin

Plasmaclearance av terbinafin kan bli akselerert av legemidler som induserer metabolisme (bl.a. rifampicin) og nedsatt av legemidler som hemmer cytokrom P-450 (bl.a. cimetidin). I kombinasjon med slike legemidler, kan det være nødvendig å justere dosen.

#### Følgende legemidler kan gi økt effekt eller plasmakonsentrasjon av terbinafin:

Cimetidin reduserte clearance av terbinafin med 33 %.

Flukonazol økte C<sub>max</sub> og AUC for terbinafin med henholdsvis 52 % og 69 % på grunn av hemming av både CYP2C9 og CYP3A4-enzymene. Samme økning i eksponering kan oppstå når andre legemidler som hemmer både CYP2C9 og CYP3A4 slik som ketokonazol og amiodaron gis samtidig med terbinafin.

#### Følgende legemidler kan gi redusert effekt eller plasmakonsentrasjon av terbinafin:

- Rifampicin økte clearance av terbinafin med 100%.

#### Effekt av terbinafin på andre legemidler

Studier indikerer at terbinafin har en ubetydelig effekt på clearance av de fleste legemidler som metaboliseres via cytokrom P450-enzymene (tolbutamin, terfenadin, triazolam, orale antikonseptiva), med unntak de som metaboliseres via CYP2D6 (se under).

Terbinafin påvirker ikke clearance av antipyrin eller digoksin.

Der var ingen effekt av terbinafin på farmakokinetikken til flukonazol. Videre var det ingen klinisk relevant interaksjon mellom terbinafin og den potensielle samtidige medisinerings med kotrimoksazol (trimetoprim og sulfametoksazol), zidovudin eller teofyllin.

Det er imidlertid rapportert om tilfeller av menstruasjonsforstyrrelser hos pasienter som tar terbinafin samtidig med orale antikonseptiva, selv om forekomsten av disse lidelsene fortsatt i bakgrunnen av forekomsten av pasienter som tar p-piller alene.

Terbinafin kan gi økt effekt eller plasmakonsentrasjon av følgende legemidler:

Koffein: Terbinafin reduserte clearance av intravenøst administrert koffein med 19 %.

Legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP2D6:

In vitro og in vivo studier viste at terbinafin hemmer CYP2D6-mediert metabolisme. Dette kan ha relevans for pasienter som behandles med legemidler som metaboliseres av dette enzymet samtidig med terbinafin, bl.a. trisykliske antidepressiva, betablokkere, selektive serotoninreopptakshemmere, antiarytmika (inkludert klasse 1A, 1B og 1C) og monoaminoksidasehemmere type B, særlig hvis de også har et smalt terapeutisk vindu (se pkt. 4.4).

Terbinafin reduserte clearance av desipramin med 82 %.

I studier på friske frivillige som var karakterisert som raske omsettere ("extensive metabolisers") av dektrometorfan (antitussivt legemiddel og CYP2D6 substrat) økte terbinafin det metabolske forholdet mellom dektrometorfan/dekstrorfan i urinen i gjennomsnitt 16 til 97 ganger. Derfor kan terbinafin konvertere raske CYP2D6-omsettere (genotype) til langsomme ("poor") omsettere (fenotype).

Terbinafin kan gi redusert effekt eller plasmakonsentrasjon av følgende legemidler:

Terbinafin økte clearance av ciclosporin med 15 %.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

**Graviditet:**

Studier av føtal toksisitet og fertilitet hos dyr gir ingen indikasjoner på skadelige effekter. Siden klinisk erfaring av gravide kvinner er svært begrenset, bør terbinafin tabletter ikke brukes under graviditet, med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med terbinafin og de potensielle fordelene for moren oppveier eventuelle risiko for fosteret.

**Amming:**

Terbinafin utskilles i morsmelk, og ammende mødre bør derfor ikke behandles med terbinafin. Ammingen bør avsluttes før behandling med Terbinafin Orifarm startes.

**Fertilitet:**

Studier av føtal toksisitet og fertilitet hos dyr gir ingen indikasjoner på skadelige effekter.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter som opplever svimmelhet som bivirkning, skal imidlertid unngå å kjøre bil og bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

Følgende bivirkninger har blitt observert i kliniske studier eller etter markedsføringen.

Bivirkningene er rangert etter frekvens, de hyppigste først, ved hjelp av følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100 < 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\,000 < 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ); ikke kjent: hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data.

### Sykdommer i blod og lymfatiske organer

*Mindre vanlige:* Anemi.

*Svært sjeldne:* Neutropeni, agranulocytose, trombocytopeni, pancytopeni.

### **Forstyrrelser i immunsystemet**

*Svært sjeldne:* Anafylaktiske reaksjoner (inkludert angioødem), kutan og systemisk lupus erytematosus, anafylaktoid reaksjon.

*Ikke kjent:* serumsyke-lignende reaksjon

### **Psykiatriske lidelser**

*Vanlige:* Depresjon<sup>1</sup>

*Mindre vanlige:* Angst<sup>2</sup>.

### **Nevrologiske sykdommer**

*Svært vanlige:* Hodepine.

*Vanlige:* Smaksforstyrrelser inkludert tap av smaksfølelse<sup>3</sup>, svimmelhet.

*Ikke kjent:* Anosmi inkludert permanent anosmi, hyposmi.

### **Øyesykdommer:**

*Vanlige:* Synsforstyrrelser.

*Ikke kjent:* Tåkesyn, nedsatt syn.

### **Sykdommer i øre og labyrint**

*Mindre vanlige:* Tinnitus.

*Ikke kjent:* Hypakusi, svekket hørsel.

### **Karsykdommer**

*Ikke kjent:* Vaskulitt.

### **Gastrointestinale sykdommer**

*Svært vanlige:* Gastrointestinale symptomer (abdominal distensjon, nedsatt appetitt, dyspepsi, kvalme, mild abdominal smerte, diaré).

*Ikke kjent:* Pankreatitt.

### **Sykdommer i lever og galleveier**

*Sjeldne:* Leversvikt, hepatitt, gulsott, kolestase, økte nivåer av leverenzymmer (se pkt. 4.4).

### **Hud- og underhudssykdommer**

*Svært vanlige:* Utslett, urticaria.

*Mindre vanlige:* Fotosensitivitetreaksjoner.

*Svært sjeldne:* Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, akutt generalisert eksantematøs pustulose, erythema multiforme, toksisk huderupsjon, eksfoliativ dermatit, bulløs dermatit, psoriasislignende erupsjoner eller eksaserbasjon av psoriasis, alopesi.

*Ikke kjent:* Hudutslett med eosinofili og systemisk symptomer, lysdermatose, polymorfe lysutbrudd.

### **Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett**

*Svært vanlige:* Artralgi, myalgi

*Ikke kjent:* Rabdomyolyse.

### **Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer**

*Svært sjeldne:* Menstruasjonsforstyrrelser (gjennombruddsblødning og uregelmessig syklus) er blitt rapportert hos pasienter som tar terbinafin parallelt med orale antikonseptiva.

### **Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet**

*Vanlige:* Malaise, fatigue.  
*Mindre vanlige:* Pyreksi.  
*Ikke kjent:* influensalignende sykdom.

### **Undersøkelser**

*Mindre vanlige:* Vekttap<sup>4</sup>.  
*Ikke kjent:* Økt nivå av kreatininfosfokinase i blod.

<sup>1</sup> symptomer sekundært til smaksforstyrrelser.

<sup>2</sup> symptomer sekundært til smaksforstyrrelser.

<sup>3</sup> en tilstand som langsomt gjenopprettes etter seponering av legemidlet. Det er rapportert om isolerte tilfeller av langvarige smaksforstyrrelser.

<sup>4</sup> vektreduksjon sekundært til hypogeusi.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Sjeldne tilfeller av overdosering er rapportert for doser opptil 5 g. Dette gav symptomer som hodepine, kvalme, epigastrisk smerte og svimmelhet.

### Behandling:

Aktivt kull for adsorbering og eliminasjon av terbinafin samt symptomatisk støttebehandling.

## **5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Dermatologiske midler: Fungicid til systemisk bruk.  
ATC-kode: D01BA02

Terbinafin er et bredspektret antisoppmiddel. Terbinafin virker fungicid ved lave konsentrasjoner mot dermatofytter, muggsopper og enkelte dimorfe sopper. Effekten på gjærsopper er fungicid eller fungistatisk, avhengig av sopparten.

Terbinafin interfererer med soppens sterolbiosyntese på et tidlig stadium. Dette fører til mangel på ergosterol og til en intracellulær akkumulering av skvalen, noe som fører til celledød. Terbinafin hemmer også skvalenepoksidase i soppens cellemembran. Skvalen oksidase - enzymet er ikke bundet til cytokrom P450-systemet. Etter oral administrasjon, samler stoffet seg i hud, hår og negler på nivåer forbundet med fungicid.

Terbinafin brukes i behandling av soppinfeksjoner i hud og negler, forårsaket av Trichophyton (f.eks. T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. violaceum), Microsporum canis og Epidermophyton floccosum.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

#### Absorpsjon:

#### Distribusjon:

Terbinafin har sterk binding til plasmaproteiner (99 %) og terbinafin diffunderer raskt gjennom huden og konsentreres i lipofil stratum corneum. Sekreres også i sebum, noe som gir høye

konsentrasjoner i hårfollikler, hår og sebumrik hud. Terbinafin distribueres også til neglene i løpet av få uker etter behandlingsstart.

#### Biotransformasjon:

#### Eliminasjon:

Halveringstiden for eliminasjon er 17 timer. Det er ingen tegn på akkumulering i plasma. Det er ikke observert aldersavhengige endringer i farmakokinetikken. Eliminasjonshastigheten kan imidlertid bli redusert hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, noe som gir høyere terbinafinverdier i blodet.

Enkeltdose farmakokinetiske studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min) eller preeksisterende leversykdom, har vist at clearance av terbinafin kan bli redusert med 50 %.

Biotilgjengeligheten til terbinafin påvirkes bare i liten grad av mat, og dosejustering er derfor ikke nødvendig.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

LD<sub>50</sub>-verdien til terbinafin er over 4 g/kg både hos mus og rotter.

I langtidsstudier (opptil 1 år) ble det verken hos rotter eller hunder sett toksiske effekter med orale daglige doser opptil 100 mg/kg. Ved høye orale doser ble lever, og muligens også nyrene, identifisert som potensielle målorganer.

En 2-års oral karsinogenitetsstudie i mus gav ingen neoplastiske eller andre abnormale funn som kan tilskrives behandlingen med daglige doser opptil 130 (hanner) og 156 (hunner) mg/kg. Et 2-års karsinogenitetsstudie i rotter viste en økt forekomst av levertumorer i hanner ved høyeste dose på 69 mg/kg, der systemisk eksponering var lik klinisk eksponering. Mekanismen bak tumorutviklingen er ikke kartlagt. Den kliniske relevansen er ukjent. Endringene som kan assosieres med peroksisomal proliferasjon, har vist seg å være artsspesifikk siden de ikke er observert i karsinogenitetsstudier i mus, hunder eller aper.

Under høydosestudier i aper er det observert irregulær lysbrytning i retina ved høye doser (ikke-toksisk effektnivå var 50mg/kg). Dette viste seg å være assosiert med en terbinafinmetabolitt i okulært vev som forsvant når behandlingen med virkestoffet ble seponert. Ingen histologiske forandringer ble vist.

Et standardutvalg av gentoksisitetsstudier *in vitro* and *in vivo* viste ingen tegn på mutagenisitet eller klastogene effekter.

Det er ikke observert skadelige effekter på fertilitet eller andre reproduksjonsparametere i studier i rotter og kaniner.

## **6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose  
Krysskarmellosenatrium  
Vannfri kolloidal silika  
Hypromellose  
Magnesiumstearat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

**6.3 Holdbarhet**

3 år

**6.4 Oppbevaringsbetingelser**

HDPE-flaske: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Blisterpakning: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blisterpakninger av aluminiumsfolie/PVC/PVdC pakket i esker med 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 eller 100 tabletter

Hvit HDPE-flaske med barnesikker kork av polypropylen som inneholder 60 eller 500 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler

**7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
DK-5260 Odense S  
Danmark

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

04-3134

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

18.04.2005 / 04.05.2010

**10. OPPDATERINGSDATO**

25.09.2015