

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Terbinafin Hexal 250 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

250 mg tabletti: yksi tabletti sisältää terbinafiinihydrokloridia määrän joka vastaa 250 mg terbinafiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

250 mg tabletti: Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, kupera tabletti, jossa on molemmilla puolilla jakouurre ja toisella puolella tunnus ”TER 250”.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Terbinafiinille herkät sieni-infektiot, esim. tinea corporis, tinea cruris ja tinea pedis (dermatofyyttien aiheuttama, ks. kohta 5.1), kun hoito katsotaan tarkoituksenmukaiseksi infektion paikan, vaikeusasteen ja laajuuden perusteella.

Dermatofyyttien aiheuttama onykomykoosi (terbinafiinille herkkä kynsien sieni-infektio).

Antifungaalisten lääkeaineiden asianmukaista käyttöä ja määräämistä koskevat kansalliset suositukset tulee ottaa huomioon.

*Huomaa:* Toisin kuin paikallisesti käytettävä terbinafiini, suun kautta annettava terbinafiini ei tehoa saviguoli-ihottumaan (pityriasis versicolor) eikä emättimen hiivasieni-infektioon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### **Aikuiset**

250 mg kerran vuorokaudessa.

Hoidon kesto vaihtelee käyttöaiheen ja infektion vaikeusasteen mukaan.

##### Ihoinfektiot

Hoidon kesto tinea corporis- ja tinea cruris -infektioissa on yleensä 2–4 viikkoa. Tinea pedis (varpaiden välissä, jalkapohja/mokkasiinittyyppinen): suositeltu hoidon kesto voi olla jopa 6 viikkoa.

##### Onykomykoosi

Useimmilla potilailla hoidon (sormen- ja varpaankynnet) kesto on 6 viikosta 3 kuukauteen.

Varpaankynnen infektioissa riittää yleensä 3 kuukauden hoito, mutta joillakin potilailla hoitoa on ehkä

jatkettava 6 kuukauden ajan tai pidempään. Kynnen hidas kasvu ensimmäisten hoitoviikkojen aikana saattaa olla merkinä pidemmän hoitajakson tarpeesta.

Infektion merkkien ja oireiden täydellinen paraneminen saattaa tapahtua vasta useiden viikkojen kuluttua sieni-infektion paranemisesta, ja se havaitaan vasta useiden kuukausien kuluttua hoidon lopettamisesta. Tämä vastaa sitä ajanjaksoa, joka tarvitaan terveen kynnen kasvuun.

### **Erityisryhmiin liittyviä lisätietoja**

#### Maksan vajaatoiminta

Terbinafiinitabletteja ei suositella potilaille, joilla on krooninen tai aktiivinen maksasairaus (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Terbinafiinitablettien käyttöä ei ole tutkittu riittävästi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, eikä niiden käyttöä tällaisille potilaille suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Iäkkäät

Näytön perusteella ei vaikuta siltä, että annostusta on tarpeen muuttaa iäkkäille potilaille (65 vuotta täyttäneille) tai että heillä olisi erilaisia haittavaikutuksia kuin nuoremmilla potilailla. Määrättäessä terbinafiinitabletteja tähän ikäryhmään kuuluville potilaille on otettava huomioon aiemman maksan tai munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.8).

#### Pediatriset potilaat

Terbinafiinin käytöstä lasten lääkkeeksi ei ole kokemusta, eikä sitä suositella tässä potilasryhmässä.

#### Antotapa

Suun kautta.

Tabletit otetaan suun kautta veden kera. Tabletit otetaan mieluiten aina samaan aikaan vuorokaudesta joko tyhjään mahaan tai aterian jälkeen. Syöminen ei vaikuta terbinafiinin biologiseen hyötyosuuteen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Terbinafiini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Maksan toiminta

Terbinafiinitabletteja ei suositella potilaille, joilla on krooninen tai aktiivinen maksasairaus. Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen terbinafiinitablettien määräämistä, sillä maksatoksisuutta voi esiintyä potilailla, joilla on aiempi maksasairaus, sekä potilailla, joilla sellaista ei ole. Maksan toimintakokeiden säännöllinen seuranta (4–6 hoitoviikon jälkeen) on sen vuoksi suositeltavaa. Terbinafiinihoito on keskeytettävä heti, jos maksan toimintakokeiden arvot nousevat. Erittäin harvoin on ilmoitettu vakavasta maksavauriosta (joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan tai edellyttänyt maksansiirtoa) potilailla, joita on hoidettu terbinafiinitableteilla. Valtaosassa maksan toimintahäiriöön johtaneista tapauksissa potilailla oli jokin vakava olemassa oleva systeeminen häiriö (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Potilaita, joille on määrätty terbinafiinitabletteja, tulee neuvoa ilmoittamaan välittömästi kaikista merkeistä ja oireista, kuten selittämättömästä sitkeästä pahoinvoinnista, ruokahalun heikkenemisestä, uupumuksesta, oksentelusta, vatsan oikeanpuoleisen yläosan kivusta, keltaisuudesta, tummasta virtsasta tai vaaleista ulosteista. Jos potilaalla esiintyy tällaisia oireita, oraalinen terbinafiinihoito on lopetettava ja potilaan maksan toiminta on tutkittava välittömästi.

### Ihovaikutukset

Vakavia ihoreaktioita (kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysyä, lääkehottumaa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita [DRESS]) on ilmoitettu erittäin harvoissa tapauksissa terbinafiinitabletteja käyttävillä potilailla. Jos esiintyy pahenevaa ihottumaa, terbinafiinitablettihoito on keskeytettävä.

Terbinafiinia on käytettävä varoen potilailla, joilla on aiempi psoriaasi tai lupus erythematosus, sillä markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu psoriaasin ja kutaanisen ja systeemisen lupus erythematosuksen pahenemista.

### Hematologiset vaikutukset

Terbinafiinitableteilla hoidetuilla potilailla on erittäin harvoin esiintynyt veren häiriöitä (neutropenia, agranulosytoosi, trombosytopenia, pansytopenia). Terbinafiinitableteilla hoidettavien potilaiden mahdollisten veren häiriöiden syy on selvitettävä ja lääkityksen muuttamista, terbinafiinitablettihoiton keskeyttäminen mukaan lukien, on harkittava.

### Munuaisten toiminta

Terbinafiinitablettien käyttöä ei ole tutkittu riittävästi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min tai seerumin kreatiini > 300 mikromol/l), eikä käyttöä sen vuoksi suositella (ks. kohta 5.2).

### Yhteisvaikutukset

*In vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa on osoitettu, että terbinafiini estää CYP2D6:n välityksellä tapahtuvaa metaboliaa (ks. kohta 4.5).

### Terbinafin Hexal sisältää natriumia

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

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### **Muiden lääkevalmisteiden vaikutus terbinafiiniin**

Terbinafiinin plasmapuhdistumaa voidaan nopeuttaa, jos samanaikaisesti annetaan metaboliaa indusoivia lääkkeitä. **Rifampisiini** lisäsi terbinafiinin plasmapuhdistumaa 100 %. Sytokromi P450:tä estävien lääkkeiden samanaikainen käyttö voi estää terbinafiinin plasmapuhdistuman. **Simetidiini** vähensi terbinafiinin plasmapuhdistumaa 33 %.

Jos tällaisten aineiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä, terbinafiinin annostusta tulisi muuttaa vastaavasti.

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

### **Terbinafiinin vaikutus muihin lääkeaineisiin**

*Terbinafiini voi voimistaa seuraavien lääkkeiden vaikutusta tai suurentaa niiden pitoisuutta plasmassa:*

Terbinafiini vähentää laskimonsisäisesti annetun **kofeiinin** vaikutusta 19 %:lla.

### **Ensisijaisesti CYP2D6:n välityksellä metaboloituvat lääkkeet**

*In vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa on osoitettu, että terbinafiini estää CYP2D6:n välityksellä tapahtuvaa metaboliaa. Tämä havainto voi olla kliinisesti merkityksellinen sellaisten lääkkeiden osalta, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2D6:n välityksellä, etenkin jos niillä on myös kapea terapeutinen leveys, esim. tietyt seuraavien lääkeryhmien lääkkeet: trisykliset masennuslääkkeet, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI:t), tyypin B monoaminaasioksidaasin estäjät (MAOI:t), rytmihäiriölääkkeet (mukaan lukien luokka 1A, 1B ja 1C) sekä beetasalpaajat (ks. kohta 4.4).

Terbinafiini vähentää **desipramiinin** puhdistumaa 82 %:lla (ks. kohta 4.4).

Terveillä tutkimushenkilöillä, jotka oli identifioitu **dekstrometorfaanin** (yskänlääke ja CYP2D6:n koetinsubstraatti) laaja-alaisiksi metaboloijiksi, terbinafiini kasvatti virtsan dekstrometorfaanin/dekstrorfaanin metabolisen suhteen keskimäärin 16–97-kertaiseksi. Terbinafiini voi näin ollen heikentää CYP2D6:n laaja-alaisen metaboloijan heikoksi metaboloijaksi.

**Tiedot muista lääkevalmisteista, jotka eivät aiheuta yhteisvaikutuksia tai aiheuttavat vain vähäisiä yhteisvaikutuksia, kun niitä käytetään samanaikaisesti terbinafiinin kanssa**

*In vitro* -tutkimukset ja terveillä vapaaehtoisilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että terbinafiinilla on vain erittäin vähäinen potentiaali estää tai tehostaa sytokromi P450 -järjestelmän kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden (esim. terfenadiini, triatsolaami, tolbutamidi, etinyliestradioli [esim. suun kautta otettavissa ehkäisyvalmisteissa]) puhdistumaa, lukuun ottamatta CYP2D6:n kautta metaboloituvia lääkkeitä (ks. edellä).

Terbinafiini ei vaikuta fenatsonin tai digoksiinin puhdistumaan.

Terbinafiini ei vaikuta flukonatsolin farmakokinetiikkaan. Terbinafiinin ja mahdollisesti samanaikaisesti käytettyjen kotrimoksatsolin (trimetopriimi ja sulfametoksatsoli), tsidovudiinin tai teofylliinin välillä ei myöskään ollut kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Kuukautiskierronhäiriöitä (esim. epäsäännölliset kuukautiset, läpäisyvuoto, välivuoto ja kuukautisten puuttuminen) on havaittu joillakin potilailla, jotka ovat käyttäneet terbinafiinia samanaikaisesti **suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden** kanssa. Näitä häiriöitä ei kuitenkaan ole esiintynyt sen useammin kuin naisilla, jotka käyttävät pelkästään ehkäisyvalmisteita.

Ei ole saatavilla tietoja, jotka tukisivat erityissuosituksia naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

*Terbinafiini voi heikentää seuraavien lääkkeiden vaikutusta tai pienentää niiden pitoisuutta plasmassa:*

Terbinafiini lisää **siklosporiinin** plasmapuhdistumaa 15 %:lla.

Protrombiinajan pidentymisestä tai lyhenemisestä on ollut spontaaneja raportteja potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti terbinafiinia ja **varfariinia**. Terbinafiinin ottamisen ja havaittujen muutosten välillä ei kuitenkaan ole osoitettu syy-yhteyttä.

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

### Raskaus

Terbinafiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tehty riittäviä tai hyvin kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Koska kliinisiä kokemuksia raskaana olevilla naisilla on vain vähän ja hoidon kesto on pitkä, terbinafiinitabletteja tulee käyttää raskauden aikana vain tiukan hyöty-riskiarvioinnin jälkeen.

### Imetys

Terbinafiini erittyy ihmisillä äidinmaitoon ja voi kertyä sinne. Koska ei tiedetä, aiheuttaako terbinafiini haittavaikutuksia imettävälle vauvalle, imettäviä äitejä ei pidä hoitaa terbinafiinitableteilla. Jos hoito on tarpeen, imetys on lopetettava.

### Hedelmällisyys

Käytöstä ihmisillä ei ole kliinistä tietoa. Rotilla tehdyt tutkimukset eivät ole osoittaneet haitallisia vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Haittavaikutukset on luokiteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa niiden yleisyyden mukaan yleisimmistä alkaen. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Kunkin haittavaikutuksen kohdalla mainittava yleisyysluokka perustuu seuraavaan käytäntöön:

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).

Elinjärjestelmä	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)
<b>Veri ja imukudos</b>			Anemia		Neutropenia Agranulosytoosi Trombosytopenia Pansytopenia (ks. kohta 4.4)	
<b>Immuunijärjestelmä</b>					Anafylaktoidiset reaktiot Angioedeema Kutaaninen tai systeeminen lupus erythematosus	Anafylaktinen reaktio Seerumitaudin kaltainen reaktio
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Ruokahalun väheneminen					
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Masennus	Ahdistuneisuus			Makuaistin häiriöistä johtuvat masentuneisuusoireet
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Makuaistin häiriöt, mm. makuaistin puute** Huimaus	Parestesia Heikentynyt tunto			Hajuaistin puute, pysyvä hajuaistin puute mukaan lukien. Hajuaistin heikkeneminen

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Yleinen</b> ( $\geq 1/100$ , < $1/10$ )	<b>Melko harvinainen</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , < $1/100$ )	<b>Harvinainen</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , < $1/1\ 000$ )	<b>Hyvin harvinainen</b> ( $< 1/10\ 000$ )	<b>Tunte maton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<b>Silmät</b>		Näköhäiriöt				Näön hämärtyminen, näöntarkkuuden heikkeneminen
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			Tinnitus			Huono kuulo Kuuloaistin heikkeneminen
<b>Verisuonisto</b>						Vaskuliitti
<b>Ruoansulatuselinsistö</b>	Mahan turpoaminen Ruoansulatushäiriöt Pahoinvointi Vatsakipu Ripuli					Haimatulehdus
<b>Maksa ja sappi</b>				Maksan toimintahäiriö Hepatiitti Keltaisuus Kolestaasi Maksaentsyymien nousu (ks. kohta 4.4)	Maksan siirtoon tai kuolemaan johtava maksan vajaatoiminta. Useimmissa näistä tapauksista potilailla oli taustalla vaikeita sairauksia.	

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b> (≥ 1/10)	<b>Yleinen</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Melko harvinainen</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Harvinainen</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Hyvin harvinainen</b> (< 1/10 000)	<b>Tunte maton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>	Ihottuma Nokkosihottuma		Valoherkkyysreaktiot (esim. valoihottuma, valoherkkyys, allerginen reaktio ja monimuotoinen valoihottuma)		Erythema multiforme Stevens–Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Akuutti yleistynyt eksanteematyypinen pustuloosi Toksinen ihottuma Eksfoliativinen dermatiitti Rakkulainen ihotulehdus Psoriaasityypisen ihottuman puhkeaminen tai psoriaasin paheneminen Hiustenlähtö	Lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Nivelkipu Lihaskipu					Rabdomyolyyysi
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Väsytys	Kuume			Influenssan kaltainen sairaus
<b>Tutkimukset</b>			Painon lasku***			Veren kreatiinifosfokinaasin nousu

\* Seuraavat hättäväsäikutustiedot perustuvat markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin eli terbinafiinia koskeviin spontaaneihin hättäväsäikutusraportteihin ja kirjallisuudessa kuvattuihin tapauksiin. Hättäväsäikutuksista ilmoittaminen on vapaaehtoista eikä käyttäjäsäpopulaation kokoa tunneta, joten kyseisten hättöjen esiintymistiheyttä ei voida arvioida luotettavasti ja ne luokitellaan luokkaan ”tunte maton”.

\*\* Makuaistin heikkeneminen ja makuaistin puute häviävät yleensä joidenkin viikkojen kuluessa hoidon lopettamisesta. Joissakin tapauksissa on ilmoitettu pitkään kestänyttä makuaistin heikkenemistä.

\*\*\* Painon lasku johtuu makuaistin heikkenemisestä.

#### Epäillyistä hättäväsäikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättäväsäikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-hättätasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia 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

##### a) Intoksikaation oireet

Joissain harvinaisissa tapauksissa on raportoitu yliannostustapauksia (enintään 5 g terbinafiinia), jotka ovat aiheuttaneet päänsärkyä, pahoinvointia, ylävatsakipua ja huimausta.

##### b) Intoksikaation hoito

Aluksi tulee antaa aktiivihiltä vaikuttavan aineen poistamiseksi. Tarvittaessa on annettava oireenmukaista hoitoa. Spesifistä vastalääkettä ei tunneta.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemisesti käytettävät sienitautilääkkeet, ATC-koodi: D01BA02

##### Vaikutusmekanismi

Terbinafiini häiritsee erittäin spesifisesti sienten sterolien biosynteesiä varhaisessa vaiheessa. Tämä johtaa ergosterolin puutteeseen, solunsisäiseen skvaleenin kertymiseen ja lopulta sienisolukuolemaan. Terbinafiini vaikuttaa estämällä skvaleeniepoksidaasia sienien solukalvossa. Skvaleeniepoksidaasi ei ole kytkeytynyt sytokromi P450 -entsyymijärjestelmään.

##### Farmakodynaamiset vaikutukset

Terbinafiini on allyyliamiini, jolla on laajakirjoinen vaikutus ihon, hiuspohjan ja kynsien patogeeneisiin sieniin. Näihin lukeutuvat dermatofyytit kuten *Trichophyton* (esim. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (esim. *M. canis*), *Epidermophyton floccosum* ja hiivat kuten *Candida* (esim. *C. albicans*) ja *Malassezia*. Terbinafiinilla on pieninä pitoisuuksina fungisidinen vaikutus dermatofyytteihin, homesieniin ja tiettyihin dimorfisiin sieniin. Vaikutus hiivasieniin on joko fungisidinen (*Malassezia furfur* [vanha nimi: *Pityrosporum orbiculare*]) tai fungistaattinen riippuen lajista.

Suun kautta annettuna lääke kertyy ihoon, hiuksiin ja kynsiin pitoisuuksina, joilla on fungisidinen vaikutus. Lääkkeen vaikutus jatkuu 15–20 vuorokautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Terbinafiinia käytetään ihon ja kynsien sieni-infektioiden hoitoon, kun infektion aiheuttaja on jokin *Trichophyton*-laji (esim. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* tai *Epidermophyton floccosum*.

Terbinafiini tehoaa huonosti moniin *Candida*-lajin ja *Malassezia*-lajin hiivasieniin.

Toisin kuin paikallisesti käytettävä terbinafiini, terbinafiinitabletit eivät tehoa savipuoli-ihottumaan (*pityriasis [tinea] versicolor*).

Skvaleeniepoksidaasientsyymi ei liity sytokromi P450 -järjestelmään.



## Kliininen teho ja turvallisuus

### Onykomykoosi

Terbinafiinitablettien tehoa onykomykoosin hoidossa kuvaa niiden potilaiden vaste, joilla oli varpaankynsi- ja/tai sormenkynsitulehdus ja jotka osallistuivat kolmeen yhdysvaltalaiseen/kanadalaiseen lumekontrolloituun kliiniseen tutkimukseen (SFD301, SF5 ja SF1508).

Ensimmäisen varpaankynsitutkimuksen tulokset, jotka perustuivat arvioon viikolla 48 (12 viikkoa hoitoa ja 36 viikkoa seuranta hoidon lopettamisen jälkeen), osoittivat 70 %:lla potilaista mykologisen parantumisen, joka määriteltiin samanaikaiseksi negatiiviseksi mikroskooppitestitulokseksi, kun sairastuneita ihoalueita oli hoidettu luontaisvalmisteilla (KOH-testi), sekä negatiiviseksi viljelmäksi. 59 % potilaista koki hoidon tehokkaaksi (mykologinen parantuminen plus 0 % kynsitoimenpide tai > 5 mm uuden terveen kynnen kasvu); 38 %:lla potilaista esiintyi mykologinen parantuminen ja kliininen parantuminen (0 % kynsitoimenpide).

Toisessa dermatofyyttisen onykomykoosin varpaankynsitutkimuksessa, jossa viljeltiin myös muita kuin dermatofyyttejä, osoitettiin samanlainen teho dermatofyyttejä vastaan. Muiden kuin dermatofyyttien, joita viljellään dermatofyyttisen onykomykoosin läsnä ollessa, patogeenistä roolia ei ole selvitetty. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Kynsitutkimuksen tulokset, jotka perustuvat viikon 24 arvioon (6 viikkoa hoitoa ja 18 viikon seuranta hoidon lopettamisen jälkeen), osoittivat mykologisen paranemisen 79 %:lla, tehokkaan hoidon 75 %:lla ja mykologisen paranemisen sekä kliinisen paranemisen 59 %:lla potilaista.

Keskimääräinen aika hoitovasteeseen oli onykomykoosissa noin 10 kuukautta ensimmäisessä varpaankynsitutkimuksessa ja 4 kuukautta sormenkynsitutkimuksessa. Ensimmäisessä varpaankynsitutkimuksessa kliininen uusiutumisasiaste oli noin 15 %:lla potilaista, jotka arvioitiin vähintään kuusi kuukautta kliinisen paranemisen jälkeen ja vähintään vuoden kuluttua terbinafiinihoidon päättymisestä.

Ihon sieni-infektiot (*tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea pedis*) ja ihon *Candida*-hiivasieni-infektiot (esim. *Candida albicans*), kun peroraalinen hoito katsotaan yleisesti asianmukaiseksi infektion paikan, vaikeusasteen tai laajuuden perusteella

### *Tinea corporis*, *tinea cruris*

Kolmessa kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, 5OR (4 viikon tutkimus), 6-7OR (4 viikon tutkimus) ja 11-21OR (6 viikon tutkimus), terbinafiinitablettien tehoa ja turvallisuutta arvioitiin *tinea corporiksen* ja *cruriksen* hoidossa.

Kahdessa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (5OR, 6-7OR) terbinafiinin tehoa 125 mg:n annoksella kahdesti vuorokaudessa arvioitiin potilailla, joilla oli diagnosoitu *tinea corporis/cruris*. Tutkimuksiin osallistui yhteensä 46 potilasta, jotka satunnaistettiin saamaan terbinafiinia, ja 49 lumelääkettä. Ryhmien sisällä ei ollut merkittäviä eroja demografia- ja sairaushistoriatiedoissa. Teho osoitettiin negatiivisilla mykologisilla testeillä ja kliinisten oireiden vähenemisellä, ja se arvioitiin 4 viikon kuluttua ja seuranta tutkimuksessa. Mykologisina testeinä käytettiin suoraa mikroskopiaa (sienirihmaston läsnäolo luontaisvalmisteessa) ja sienirihmaston viljelyä luontaisvalmisteesta (sienen kasvun läsnäolo). Hoidon lopussa ja seurannassa molemmat tutkimukset osoittivat vähäisen tehon lumelääkettä saaneilla potilailla verrattuna suun kautta annetun terbinafiinin tehoon. 5OR-tutkimuksessa mykologinen paraneminen ja kliinisten oireiden väheneminen saavutettiin hoidon lopussa 73 %:lla ja 54 %:lla potilaista, joita hoidettiin antamalla terbinafiinia 125 mg kahdesti vuorokaudessa, sekä 89 %:lla vs. 62 %:lla hoidon jälkeen verrattuna 0 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. 6-7OR-tutkimuksessa mykologinen paraneminen ja kliinisten oireiden väheneminen saavutettiin hoidon lopussa 97 %:lla ja 89 %:lla potilaista, joita hoidettiin antamalla kahdesti vuorokaudessa 125 mg terbinafiinia, verrattuna 29 %:iin ja 12 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Seurannassa mykologinen paraneminen ja kliinisten oireiden väheneminen

saavutettiin vastaavasti 97 %:lla ja 91 %:lla potilaista, joita hoidettiin kahdesti vuorokaudessa antamalla 125 mg terbinafiinia, verrattuna 37 %:iin ja 21 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista.

Kolmannessa tutkimuksessa (11-21OR), 6 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, terbinafiinin, jota annettiin 125 mg kahdesti vuorokaudessa, tehoa ja turvallisuutta verrattiin 250 mg kahdesti vuorokaudessa annettuun griseofulviiniin. Kummassakin ryhmässä tehoanalyysiin sisällytettiin 126 potilasta. Tämä tutkimus osoitti, että kahdesti vuorokaudessa annettu 125 mg terbinafiinia tuotti korkean mykologisen paranemisasteen (97 % potilaista hoidon lopussa ja 100 % potilaista seurannassa verrattuna 90 %:iin ja 94 %:iin griseofulviinihoitoa saaneista potilaista) ja merkit ja oireet vähenivät merkittävästi paremmin terbinafiinihoitoa saaneessa tutkimusryhmässä hoidon lopussa (93 %) ja seurannassa (94 %) verrattuna vertailuryhmään (86 % ja 87 %).

### Tinea pedis

Kahdessa kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin 125 mg kahdesti vuorokaudessa annettua terbinafiinia lumelääkkeeseen (39-40OR) ja griseofulviiniin, joita annettiin 250 mg kahdesti vuorokaudessa (20OR) *tinea pediksen* hoidossa. Molempiin tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen, uusiutuva sairaus. 39-40OR-tutkimuksessa 65 % terbinafiinia saaneista potilaista ilmoitti mykologisesta paranemisesta seurannassa, kun taas yksikään lumelääkettä saaneista potilaista ei reagoanut. 20OR-tutkimuksessa 6 viikon terbinafiinihoidon jälkeen saavutettiin paraneminen 88 %:lla potilaista seurannan aikana verrattuna 45 %:iin griseofulviinihoitoa saaneista potilaista. Tutkimuksessa 10 kuukauden jälkeen näillä potilailla todettiin 94 % paranemisaste verrattuna griseofulviiniin 30 % paranemisasteeseen samassa potilaspopulaatiossa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Suun kautta otettu terbinafiini imeytyy hyvin (> 70 %). Kun terbinafiinia oli otettu 250 mg, saavutettiin plasman huippupitoisuus 1,3 mikrog/ml 1,5 tunnin kuluttua. Vakaassa tilassa (70 %:sti vakaa tila saavutetaan noin 28 vuorokauden kuluttua) plasman huippupitoisuus oli keskimäärin 25 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen, ja plasman AUC-arvo kasvoi kertoimella 2,3. AUC-arvon kasvusta voidaan laskea noin 30 tunnin tehokas puoliintumisaika. Ruoan nauttiminen vaikuttaa vain kohtalaisesti terbinafiinin biologiseen hyötyosuuteen (AUC:n nousu alle 20 %). Annosta ei tarvitse muuttaa.

### Jakautuminen

Terbinafiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (99 %). Se diffundoituu nopeasti verinahan läpi ja keskittyy lipofiiliseen sarveiskerrokseen. Terbinafiinia erittyy myös taliin, mikä johtaa suuriin pitoisuuksiin karvatupissa, hiuksissa ja talipitoisessa ihossa. Lisäksi on näyttöä siitä, että terbinafiini jakautuu kynsilevyyn muutamien ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloittamisen jälkeen.

### Biotransformaatio

Terbinafiini metaboloituu nopeasti ja laajalti vähintään seitsemän sytokromi P450 -järjestelmän isoentsyymien vaikutuksesta, pääosin CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 ja CYP2C19.

### Eliminaatio

Biotransformaation seurauksena syntyy metaboliitteja, joilla ei ole antifungaalista vaikutusta ja jotka erittyvät pääasiassa virtsaan. Toistuvan annoksen antaminen, jota seurasi pitkäaikainen verinäytteiden otto, osoitti kolmivaiheista eliminaatiota, jonka terminaalinen puoliintumisaika oli noin 16,5 päivää.

### Biologinen hyötyosuus

Ensikierron metabolian ansiosta terbinafiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus terbinafiinitableteista on noin 50 %.

### Erityiset potilasryhmät

Kliinisesti merkittäviä iästä riippuvia muutoksia plasman terbinafiinin vakaan tilan pitoisuuksissa ei ole havaittu.

Farmakokineettiset kerta-annostukset ovat osoittaneet, että terbinafiinin puhdistuma voi vähentyä noin 50 %:lla potilaista, joilla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) tai aiempi maksasairaus.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Akuutti toksisuus

Akuutin yliannostuksen pääoireet ovat maha-suolikanavan vaivat, esim. pahoinvointi tai oksentelu.

#### Toistuvan annoksen toksisuus

Rotilla ja koirilla tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa (enintään 1 vuosi) kummallakaan lajilla ei todettu merkittäviä toksisia vaikutuksia, kun suun kautta annettu annos oli enimmillään 100 mg/kg/vrk. Suuria oraalisia annoksia käytettäessä mahdollisia kohde-elimä olivat maksa ja mahdollisesti myös munuaiset.

Toisaalta koirilla ja apinoilla havaittiin maksan painon ja aktivoitun plasman trombiiniajan (aPTT) nousua. Nämä vaikutukset ilmenivät eläimillä sellaisilla annoksilla, jotka johtivat terbinafiinin vakaan tilan pitoisuuteen plasmassa. Nämä plasmapitoisuudet olivat 2–3 kertaa korkeammat kuin plasmapitoisuudet, jotka vaikuttavat ihmisiin minimiannoksen jälkeen. Suurempia annoksia ei tutkittu.

32 viikkoa kestäneessä toistuvan annoksen toksisuustutkimuksessa, joka suoritettiin apinoilla, joille annettiin suuria oraalisia terbinafiiniannoksia, voitiin niiden verkkokalvossa havaita taittohäiriöitä (myrkyttömän vaikutuksen taso = 50 mg/kg/vrk). Nämä epäsäännöllisyydet liittyivät terbinafiinin metaboliittien esiintymiseen silmäkudoksessa ja hävisivät lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen. Häiriöihin ei liittynyt histologisia muutoksia.

Neljä viikkoa kestäneissä tutkimuksissa terbinafiinin anto laskimoon rotille (> 30 mg/kg/vrk) ja apinoille (75 mg/kg/vrk) johti keskushermoston häiriöihin, mukaan lukien hypoaktiivisuuteen, ataksiaan ja kouristuksiin.

#### Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Rotilla tai kaneilla suoritetuissa tutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyteen tai muihin lisääntymisparametreihin liittyviä haittavaikutuksia.

#### Nuorilla eläimillä suoritettut tutkimukset

Kahdeksan viikkoa kestäneessä, suun kautta toteutetussa tutkimuksessa nuorilla rotilla laskettiin lähes 100 mg/kg/vrk no-toxic-effect-taso (NTEL), ja ainoa löydös oli maksan painon lisäys. Kuitenkin yksittäisillä sukukypsyillä koirilla havaittiin annosten  $\geq 100$  mg/kg/vrk (AUC-arvo noin 13x (m) ja 6x (f) lapsilla) yhteydessä merkkejä keskushermoston (CNS) häiriöistä, joihin liittyi yksittäisiä kouristuskohtauksia. Samanlaisia löydöksiä on havaittu aikuisilla rotilla ja apinoilla, kun ne on altistettu systeemisesti suurella annoksella antamalla terbinafiinia laskimoon.

#### Genotoksisuus

Tavallisissa *in vitro* ja *in vivo* -genotoksisuustesteissä ei havaittu näyttöä valmisteen mutageenisesta tai klastogeenisestä potentiaalista.

#### Karsinogeeninen potentiaali

Kaksi vuotta kestäneessä, suun kautta toteutetussa karsinogeenisuustutkimuksessa hiirillä ei havaittu kasvaimia tai muita poikkeavia löydöksiä hoidon aikana, kun annostus oli enintään 130 mg/kg (urokset) ja 156 mg/kg (naaraat) vuorokaudessa. Kaksi vuotta kestäneessä, suun kautta toteutetussa karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla havaittiin maksakasvainten ilmaantuvuuden lisääntyminen uroksilla suurimmalla 69 mg/kg vuorokausiannostuksella. Näitä muutoksia, jotka ovat saattaneet liittyä peroksisomien lisääntymiseen, on katsottava lajikohtaisina, sillä niitä ei havaittu karsinogeenisuustutkimuksessa hiirillä eikä muissa tutkimuksissa hiirillä, koirilla ja apinoilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Hypromelloosi  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Perunatärkkelys  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tablettipurkki: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.  
Läpipainopakkaus: Pidä läpipainopakkaukset ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Läpipainopakkaus (Al/PVC) tai polyetyleenitablettipurkki (HDPE) ja suljin (turvasuljin).

Pakkaus koot:

250 mg tabletit: 8, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 56, 98 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

HEXAL A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

18991

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.06.2004  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.06.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.02.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Terbinafin Hexal 250 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

250 mg tablett: en tablett innehåller terbinafinhydroklorid motsvarande 250 mg terbinafin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

250 mg tablett: Vita eller nästan vita, runda, konvexa tabletter, skårade på båda sidorna, märkta ”TER 250” på en sida.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av terbinafinkänsliga svampinfektioner som *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 (terbinafinkänslig svampinfektion i naglarna) orsakad av dermatofyter.

Hänsyn bör tas till nationella rekommendationer om lämplig användning och förskrivning av antimykotika.

*Obs:* I motsats till terbinafin för lokalt bruk är oralt terbinafin inte effektivt mot *pityriasis versicolor* och vaginal kandidainfektion.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### **Vuxna**

250 mg en gång dagligen.

Behandlingstiden varierar beroende på indikation och infektionens svårighetsgrad.

##### Hudinfektioner

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

##### Onykomykos

Behandlingstiden (finger- och tånaglar) är för de flesta patienter mellan 6 veckor och 3 månader. Vid behandling av infektion i tånaglarna är 3 månader vanligen tillräckligt, men ett fåtal patienter kan

behöva behandlas i 6 månader eller längre. Dålig nageltillväxt under behandlingens första veckor kan vara ett tecken på att längre behandling kan behövas.

Fullständig utläkning av infektionen uppnås eventuellt inte förrän ett flertal veckor efter den mykologiska läkningen och märks först flera månader efter att behandlingen avslutats, vilket är den tid det tar för en frisk nagel att växa ut.

### **Tilläggsinformation för särskilda patientgrupper**

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Terbinafintabletter rekommenderas inte för patienter med kronisk eller aktiv leversjukdom (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Användning av terbinafintabletter har inte studerats tillräckligt väl hos patienter med nedsatt njurfunktion och rekommenderas därför inte för denna population (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Äldre population*

Det finns ingen evidens för att äldre patienter (65 år och äldre) behöver andra doseringar eller upplever andra biverkningar än yngre patienter. Vid förskrivning av terbinafintabletter till patienter i denna åldersgrupp bör hänsyn tas till möjlig nedsättning av lever- eller njurfunktionen (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8).

#### *Pediatrik population*

Erfarenheten från användning av terbinafin hos barn saknas och användning hos denna population rekommenderas inte.

#### Administreringsätt

Oral användning.

Tabletterna tas oralt med vatten. De ska helst ta vid samma tid varje dag och kan tas på fastande mage eller efter en måltid. Terbinafins biotillgänglighet påverkas inte av födointag.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Terbinafin är kontraindicerat för patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Leverfunktion

Terbinafintabletter rekommenderas inte för patienter med kronisk eller aktiv leversjukdom. Innan terbinafintabletter skrivs ut ska leverfunktionstester utföras, eftersom levertoxicitet kan förekomma hos patienter med och utan leversjukdom sedan tidigare. Därför rekommenderas regelbunden uppföljning med leverfunktionstest (efter 4–6 veckors behandling). Terbinafin ska sättas ut omedelbart om leverfunktionstest visar förhöjda värden. Mycket sällsynta fall av allvarlig leversvikt (som i vissa fall haft dödlig utgång eller krävt levertransplantation) har rapporterats hos patienter som behandlas med terbinafintabletter. I de flesta fallen av leversvikt hade patienterna allvarliga underliggande systemiska sjukdomar (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Patienter som ordineras terbinafintabletter bör varnas om att de omedelbart måste rapportera tecken och symtom som oförklarligt ihållande illamående, nedsatt aptit, utmattning, kräkning, smärta i bukens övre högra del, gulst, mörk urin eller ljus avföring. Patienter med dessa symtom bör omedelbart avbryta den orala behandlingen med terbinafin och patientens leverfunktion måste omedelbart bedömas.

### Dermatologiska effekter

Allvarliga hudreaktioner (t.ex. Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsorsakade utslag med eosinofili och systemiska symtom [DRESS]) har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter som tar terbinafintabletter. Om progressiva hudutslag uppträder ska behandlingen med terbinafintabletter avbrytas.

Terbinafin ska användas med försiktighet hos patienter med psoriasis eller lupus erythematosus sedan tidigare, eftersom försämring av psoriasis och kutan och systemisk lupus erythematosus har rapporterats efter introduktionen på marknaden.

### Hematologiska effekter

Mycket sällsynta fall av blodsjukdomar (neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni, pancytopeni) har rapporterats hos patienter som behandlas med terbinafintabletter. Etiologin för blodsjukdomar som uppträder hos patienter som behandlas med terbinafintabletter bör utvärderas och man bör överväga en eventuell ändring av läkemedelsbehandlingen, även utsättning av behandlingen med terbinafintabletter.

### Njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/minut eller serumkreatinin på > 300 mikromol/l) har behandling med terbinafintabletter inte studerats tillräckligt väl och rekommenderas därför inte (se avsnitt 5.2).

### Samverkningar

*In vitro*- och *in vivo*-studier har visat att terbinafin hämmar CYP2D6-metabolismen (se avsnitt 4.5).

### Terbinafin Hexal innehåller natrium

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**

### **Effekt av andra läkemedel på terbinafin**

Plasmaclearance av terbinafin kan öka om läkemedel som inducerar metabolism administreras samtidigt. **Rifampicin** ökade plasmaclearance av terbinafin med 100 %. Vid samtidig användning av läkemedel som hämmar cytokrom P450 kan plasmaclearance av terbinafin hämmas. **Cimetidin** minskade plasmaclearance av terbinafin med 33 %.

Om samtidig administrering av sådana läkemedel är nödvändigt ska doseringen av terbinafin justeras i enlighet med detta.

**Flukonazol** ökade  $C_{max}$  och AUC för terbinafin med 52 % respektive 69 % på grund av hämning av både CYP2C9- och CP3A4-enzymerna. En liknande exponeringsökning kan uppträda vid samtidig administrering av andra läkemedel som hämmar både CYP2C9 och CYP3A4, såsom **ketokonazol** och **amiodaron**.

### **Effekten av terbinafin på andra läkemedel**

*Terbinafin kan förstärka effekten eller öka plasmakoncentrationen av följande läkemedel*

Terbinafin minskade clearance av intravenöst administrerat **koffein** med 19 %.

### **Läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6**

*In vitro*- och *in vivo*-studier har visat att terbinafin hämmar den CYP2D6-medierade metabolismen. Dessa fynd kan ha klinisk relevans för läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6, i synnerhet om de dessutom har ett smalt terapeutiskt fönster, t.ex. vissa medlemmar av följande läkemedelsklasser: tricykliska antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) typ B, antiarytmika (inklusive klasserna 1A, 1B och 1C) och betablockerare (se avsnitt 4.4).

Terbinafin minskade clearance av **desipramin** med 82 % (se avsnitt 4.4).



I studier med friska personer som identifierades som snabba metaboliserare av **dextrometorfan** (hostdämpande medel och CYP2D6-probsubstrat) ökade terbinafin den metabola kvoten av dextrometorfan/dextrorfan i urinen 16–97 gånger i genomsnitt. Därmed kan terbinafin omvandla snabba CYP2D6-metaboliserare till långsamma.

### **Information om andra läkemedel som orsakar inga eller mindre interaktioner när de används samtidigt med terbinafin**

*In vitro*-studier och studier på friska frivilliga har visat att terbinafin endast har obetydlig potential att hämma eller öka clearance av läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450-systemet (t.ex. terfenadin, triazolam, tolbutamid, etinylestradiol [t.ex. i p-piller]) med undantag för läkemedel som metaboliseras via CYP2D6 (se ovan).

Terbinafin har ingen effekt på clearance av fenazon eller digoxin.

Terbinafin har ingen effekt på farmakokinetiken för flukonazol. Inte heller förekom någon kliniskt relevant interaktion mellan terbinafin och de potentiella samtidiga läkemedlen kotrimoxazol (trimetoprim och sulfametoxazol), zidovudin eller teofyllin.

Fertila kvinnor

Menstruationsrubbingar (t.ex. oregelbunden menstruation, genombrottsblödning, blödning mellan menstruationerna och utebliven menstruation) har observerats hos en del patienter som tar terbinafin samtidigt med **p-piller**. Dessa rubbingar har emellertid inte förekommit oftare än hos kvinnor som enbart tar p-piller.

Det saknas data till stöd för särskilda rekommendationer för fertila kvinnor.

*Terbinafin kan försvaga effekten eller minska plasmakoncentrationen av följande läkemedel*  
Terbinafin ökade plasmaclearance av **ciklosporin** med 15 %.

Spontanrapporter om förlängd eller förkortad protrombintid har förekommit hos patienter som tar terbinafin samtidigt med **warfarin**. Inget orsakssamband har dock kunnat påvisas mellan intaget av terbinafin och de observerade förändringarna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga adekvata eller väl kontrollerade kliniska prövningar av terbinafin hos gravida kvinnor.

Data från djurstudier har inte visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

På grund av den begränsade kliniska erfarenheten från gravida kvinnor och den långa behandlingstiden ska terbinafintabletter endast användas under graviditet efter en noggrann nytta/riskbedömning.

### Amning

Terbinafin utsöndras i bröstmjölks och kan ansamlas i mjölken. Eftersom det är okänt om terbinafin orsakar biverkningar hos spädbarn som ammas ska ammande mödrar inte behandlas med terbinafintabletter. Om behandling är nödvändig ska amningen avbrytas.

### Fertilitet

Det finns inga kliniska data om användning hos människa. Studier på råttor har inte visat på några negativa effekter på han- eller hondjurens fertilitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

## 4.8 Biverkningar

Biverkningar från kliniska studier eller erfarenhet efter introduktion på marknaden listas enligt MedDRA-organsystemklass. Inom varje organsystemklass presenteras biverkningarna enligt förekomstfrekvens med de vanligaste rektionerna först. Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna enligt fallande allvarlighetsgrad.

Motsvarande frekvenskategori för varje biverkning är baserad på följande konvention:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organ-systemklass	Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )	Vanliga ( $\geq 1/100$ till $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$ )	Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$ )	Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			Anemi		Neutropeni Agranulocytos Trombocytopeni Pancytopeni (Se avsnitt 4.4)	
<b>Immunsystemet</b>					Anafylaktoida reaktioner Angioödem Kutan eller systemisk lupus erythematosus	Anafylaktisk reaktion Serumsjueklignande reaktion
<b>Metabolism och nutrition</b>	Aptitförlust					
<b>Psykiatriska tillstånd</b>		Depression	Oro			Depressionsymtom som beror på dysgeusi
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk	Dysgeusi inklusive ageusi** Yrsel	Parestesi Hypoestesi			Anosmi, inklusive permanent anosmi Hyposmi
<b>Ögon</b>		Nedsatt syn				Dimsyn, nedsatt synskärpa
<b>Öron och balansorgan</b>			Tinnitus			Hypoakusi Nedsatt hörsel
<b>Blodkärl</b>						Vaskulit

<b>Organ-systemklass</b>	<b>Mycket vanliga</b> (≥ 1/10)	<b>Vanliga</b> (≥ 1/100 till < 1/10)	<b>Mindre vanliga</b> (≥ 1/1 000 till < 1/100)	<b>Sällsynta</b> (≥ 1/10 000 till < 1/1 000)	<b>Mycket sällsynta</b> (< 1/10 000)	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)*
<b>Magtarmkanalen</b>	Svullen buk Dyspepsi Illamående Magsmärt a Diarré					Pankreatit
<b>Lever och gallvägar</b>				Leversvikt Leverinflammation Gulsot Kolestas Förhöjda leverenzym (se avsnitt 4.4)	Leversvikt, som leder till levertransplantation eller dödsfall. I de flesta fallen hade patienterna allvarliga underliggande sjukdomar.	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Hudutslag Urtikaria		Fotosensitivetsreaktioner (t.ex. fotodermatos, fotosensitivitet, allergisk reaktion och polymorft ljusutslag)		Erythema multiforme Stevens-Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) Toxiska hudförändringar Exfoliativ dermatit Bullös dermatit Psoriaforma hudförändringar eller exacerbationer av psoriasis Alopeci	Läkemedelsorsakade utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Artralgi Myalgi					Rabdomyolys
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		Trötthet	Feber			Influensaliknande sjukdom

Organ-systemklass	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*
Undersökningar och provtagningar			Viktminskning***			Förhöjt blodkreatin-fosfokinas

\* Följande biverkningar härstammar från erfarenhet med terbinafin efter introduktion på marknaden i form av spontana fallrapporter och litteraturfall. Eftersom dessa reaktioner har rapporterats frivilligt från en population av okänd storlek, är det inte möjligt att på ett tillförlitligt sätt uppskatta biverkningarnas förekomstfrekvens, vilken således anges som ingen känd frekvens.

\*\* Dysgeusi, inklusive ageusi, som oftast går över inom ett antal veckor efter att behandlingen avslutats. Enstaka fall av längre perioder av hypogeusi har rapporterats.

\*\*\* Viktminskning som beror på dysgeusi.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. 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

### a. Symtom på intoxikation

Det har rapporterats om ett fåtal fall av överdosering (upp till 5 g terbinafin), vilka har orsakat huvudvärk, illamående, smärta i övre delen av buken och yrsel.

### b. Behandling av intoxikation

Initialt ska aktivt kol ges för att eliminera den aktiva substansen. Symtomatisk behandling ska ges vid behov. Någon specifik antidot är inte känd.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hudpreparat, svampmedel för systemiskt bruk, ATC-kod: D01BA02

#### Verkningsmekanism

Terbinafin hämmar svampars sterolbiosyntes mycket specifikt i ett tidigt stadium. Detta leder till ergosterolbrist, intracellulär ackumulering av squalen och slutligen till att svampcellen dör. Terbinafin verkar genom att hämma squalenepoxidas i svampens cellmembran. Squalenepoxidas är inte kopplat till cytokrom P450-enzymsystemet.

#### Farmakodynamisk effekt

Terbinafin är en allylamin med ett brett antimykotiskt spektrum verksamt mot svamp patogener i hud, hår och naglar såsom dermatofyter som *Trichophyton* (t.ex. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (t.ex. *M. canis*), *Epidermophyton floccosum*, och svampar av arten *Candida* (t.ex. *C. albicans*) och *Malassezia*. Vid låga koncentrationer har

terbinafin fungicid effekt mot dermatofyter, mögelsvamp och vissa dimorfa svampar. Effekten mot jästsvampar är fungicid (*Malassezia furfur* [gammalt namn: *Pityrosporum orbiculare*]) eller fungistatisk beroende på art.

Vid oral administrering uppnås läkemedelskoncentrationer i hud, hår och naglar. Dessa koncentrationer ger fungicid effekt som kvarstår i 15–20 dagar efter avslutad behandling.

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

Terbinafin har ringa effekt mot många jästsvampar av *Candida*-art och *Malassezia*.

Terbinafintabletterna har, i motsats till lokalt administrerat terbinafin, ingen effekt vid behandling av *pityriasis (Tinea) versicolor*.

Enzymet squalenepoxidas är inte förenat med cytokrom P450-systemet.

### **Klinisk effekt och säkerhet**

#### Onykomykos

Effekten av terbinafintabletter för behandling av nagelsvamp (onykomykos) exemplifieras av hur patienter med svampinfektion i tånaglarna och/eller fingernaglarna svarat på behandlingen i tre kliniska placebokontrollerade studier som utfördes i USA/Kanada (SFD301, SF5 och SF1508).

Resultaten av den första tånagelstudien – baserat på bedömningen vecka 48 (12 veckors behandling och 36 veckors uppföljning efter avslutad behandling) – visade att 70 % av patienterna blivit botade enligt mykologiska kriterier, vilket definierades som negativt resultat av mikroskopisk undersökning av nativa preparat från de drabbade hudområdena (KOH-prov) och samtidigt negativt odlingsresultat. Hos 59 % av patienterna var behandlingen effektiv (mykologisk läkning samt 0 % av nageln angripen eller > 5 mm utväxt av ny och frisk nagel); 38 % av patienterna var mykologiskt och kliniskt botade (0 % av nageln angripen).

I den andra tånagelstudien med patienter med tånaglar angripna av dermatofyter, där också icke-dermatofyter odlades, konstaterades en liknande effekt mot dermatofyter. Den patogena rollen hos icke-dermatofyter, som odlas i närvaro av dermatofytisk onykomykos, har inte klarlagts. Den kliniska betydelsen av denna interaktion är okänd.

Resultaten av fingernagelstudien – baserat på bedömningen vecka 24 (6 veckors behandling och 18 veckors uppföljning efter avslutad behandling) – visade att 79 % av patienterna var mykologiskt botade, att behandlingen var effektiv hos 75 % och att 59 % var både mykologiskt och kliniskt botade.

Genomsnittstiden till terapeutisk respons vid onykomykos var cirka 10 månader i den första tånagelstudien och 4 månader i fingernagelstudien. I den första tånagelstudien var den kliniska återfallsfrekvensen cirka 15 % för patienter vars tillstånd bedömdes tidigast sex månader efter klinisk läkning och tidigast ett år efter avslutad terbinafinbehandling.

Svampinfektioner i huden (*tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea pedis*) och hudinfektioner orsakade av jästsvampar av släktet *Candida* (t.ex. *Candida albicans*) i fall där behandling med oralt preparat i allmänhet anses lämplig på grund av infektionens lokalisering, svårighetsgrad eller utbredning

#### *Tinea corporis*, *tinea cruris*

I de tre randomiserade, kontrollerade dubbelblindade multicenterstudierna 5OR (4-veckorsstudie), 6-7OR (4-veckorsstudie) och 11-21OR (6-veckorsstudie) bedömdes effekten och säkerheten av terbinafintabletter vid behandling av *tinea corporis* och *tinea cruris*.

I två dubbelblindade, placebokontrollerade studier (5OR, 6-7OR) bedömdes effekten av terbinafin 125 mg två gånger dagligen hos patienter med diagnosen *tinea corporis/cruris*. I studierna

randomiserades totalt 46 patienter till att få terbinafin och 49 till att få placebo. Inom grupperna fanns inga signifikanta skillnader när det gällde demografiska och anamnestiska uppgifter. Effekten bedömdes enligt negativt resultat i mykologiska tester och klinisk symtomlindring. Bedömningen gjordes efter 4 veckor och under uppföljningsundersökningen. För mykologisk testning användes direkt mikroskopering (förekomst av svampmycelier i nativpreparatet) och odling av svampmycelier ur nativpreparatet (förekomst av svamptillväxt). Vid behandlingens slut och vid uppföljningen visade båda studierna minimal effekt hos de patienter som behandlats med placebo i jämförelse med effekten av oralt administrerat terbinafin. I studien 5OR blev 73 % av patienterna som tagit terbinafin 125 mg två gånger dagligen mykologiskt botade och 54 % upplevde klinisk symtomlindring i slutet av behandlingen. Motsvarande siffror vid tidpunkten för uppföljningen var 89 % respektive 62 %, medan siffran var 0 % vid båda tidpunkterna i patientgruppen som fick placebo. I studien 6-7OR blev 97 % av patienterna som tagit terbinafin 125 mg två gånger dagligen mykologiskt botade och 89 % upplevde klinisk symtomlindring i slutet av behandlingen. Motsvarande siffror för patienterna som fått placebo var 29 % respektive 12 %. Vid uppföljningen konstaterades att 97 % av patienterna som tagit terbinafin 125 mg två gånger dagligen blivit mykologiskt botade och att 91 % upplevt klinisk symtomlindring. Motsvarande siffror i patientgruppen som fått placebo var 37 % respektive 21 %.

I den tredje studien (11-21OR), en dubbelblindad, randomiserad multicenterstudie i 6-veckor, jämfördes effekt och säkerhet av terbinafin 125 mg två gånger dagligen med griseofulvin 250 mg två gånger dagligen. I vardera gruppen ingick 126 patienter i effektanalysen. Denna studie visade att terbinafin 125 mg två gånger dagligen ger en hög andel mykologisk läkning (97 % av patienterna vid behandlingens slut och 100 % vid uppföljningen, medan siffrorna för patienter som fått behandling med griseofulvin var 90 % respektive 94 %). En signifikant större minskning av tecken och symptom sågs vid behandlingens slut (93 %) och vid uppföljningen (94 %) bland de patienter som behandlats med terbinafin än bland dem som behandlats med jämförelsepreparatet (86 % respektive 87 %).

### Tinea pedis

I två dubbelblindade, kontrollerade studier jämfördes terbinafin 125 mg två gånger dagligen med placebo (39-40OR) och med griseofulvin 250 mg två gånger dagligen (20OR) för behandling av *tinea pedis*. Till båda studierna rekryterades patienter med kronisk, återkommande sjukdom. I studien 39-40OR rapporterades mykologisk läkning vid uppföljningen hos 65 % av patienterna som fått behandling med terbinafin, medan ingen av patienterna som fått placebo svarade på behandlingen. I studien 20OR var 88 % av patienterna botade vid uppföljningen efter 6 veckors behandling med terbinafin, jämfört med 45 % av patienterna som behandlats med griseofulvin. Vid en undersökning 10 månader senare konstaterades läkning hos 94 % av dessa patienter, jämfört med 30 % hos patienterna i samma population som fått griseofulvin.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Terbinafin absorberas väl efter oral administrering (> 70 %). Vid intag av 250 mg terbinafin nåddes maximala plasmanivåer på 1,3 µg/ml efter 1,5 timmar. Vid steady state (70 % steady state uppnås efter cirka 28 dagar) var den maximala plasmakoncentrationen i genomsnitt 25 % högre än efter en engångsdos, och plasma-AUC-värdet ökade med faktorn 2,3. På basis av ökningen i AUC kan en effektiv halveringstid på cirka 30 timmar beräknas. Biotillgängligheten av terbinafin påverkas endast måttligt av födointag (ökning av AUC med under 20 %). Ingen dosjustering krävs.

### Distribution

Terbinafin binder starkt till plasmaproteiner (99 %). Det diffunderar snabbt genom dermis och koncentreras i det lipofila hornlagret. Terbinafin utsöndras också i talg, vilket leder till höga koncentrationer i hårfolliklar, hår och talgrik hud. Det finns dessutom bevis för att terbinafin distribueras till nagelplattan inom de första veckorna efter påbörjad behandling.

### Metabolism

Terbinafin metaboliseras snabbt och omfattande av minst sju isoenzymer i cytokrom P450-systemet, huvudsakligen av CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 och CYP2C19.

### Eliminering

Biotransformationen resulterar i metaboliter utan antimykotisk aktivitet, och dessa utsöndras huvudsakligen i urinen. Omfattande blodprovstagning efter administrering av flera doser visade på eliminering i tre faser med en terminal halveringstid på cirka 16,5 dygn.

### Biotillgänglighet

På grund av första passage-metabolism är den absoluta biotillgängligheten av terbinafin vid intag av terbinafintabletter cirka 50 %.

### Särskilda patientgrupper

Inga kliniskt relevanta åldersrelaterade förändringar av terbinafins plasmakoncentrationer vid steady state har observerats.

Farmakokinetiska studier med engångsdoser har visat att clearance av terbinafin kan minska med cirka 50 % hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) eller preexisterande leversjukdom.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Akut toxicitet

De viktigaste symtomen vid akut överdosering är gastrointestinala besvär, t.ex. illamående eller kräkningar.

### Allmäntoxicitet

I 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 levern och möjligen också njurarna som potentiella målorgan.

Å andra sidan observerades ökad levervikt och förlängd aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) hos hund och apa. Dessa effekter förekom hos djuren vid doser som resulterade i en steady state-koncentration av terbinafin i plasma. Dessa plasmanivåer var 2–3 gånger högre än de plasmanivåer som ledde till effekt hos människa efter den lägsta dosen. Högre doser studerades inte.

I en 32-veckors toxicitetsstudie av upprepad dosering till apor, som fick höga orala doser terbinafin, observerades refraktionsrubbnings i näthinna (*icke-toxisk effektnivå* = 50 mg/kg/dag). Dessa rubbningar hade samband med förekomsten av terbinafinmetaboliter i ögonvävnaden och försvann efter utsättning av läkemedlet. De sattes inte i samband med histologiska förändringar.

I 4 veckor långa studier resulterade intravenös administrering av terbinafin till råtta (> 30 mg/kg/dag) och apa (75 mg/kg/dag) i störningar på centrala nervsystemet med hypoaktivitet, ataxi och kramper.

### Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Inga negativa effekter på fertiliteten eller andra reproduktionsparametrar observerades i studier på råtta eller kanin.

### Studier på juvenila djur

I en 8-veckorsstudie med oral administrering till juvenila råttor beräknades en *icke-toxisk effektnivå* på närmare 100 mg/kg/dag, och det enda fyndet var ökad levervikt. Hos växande hundar sågs dock tecken på störningar i centrala nervsystemet (CNS) med enstaka krampepisoder hos vissa djur, vid doser på  $\geq 100$  mg/kg/dag (AUC-värden cirka 13x (handjur) och 6x (hondjur) högre än hos barn). Liknande fynd har observerats vid hög systemisk exponering efter intravenös administrering av terbinafin till vuxna råttor och apor.

### Gentoxicitet

Vid analys av gentoxicitet utförd med ett antal standardtester *in vitro* och *in vivo* fann man inga belägg för någon mutagen eller klastogen potential hos läkemedlet.

### Karcinogenicitet

I en 2-årig oral karcinogenicitetsstudie på mus sågs inga neoplastiska eller andra onormala fynd under behandling med doser på upp till 130 mg/kg (handjur) och 156 mg/kg (hondjur) per dag. I en 2-årig oral karcinogenicitetsstudie på råttor observerades en ökad incidens av levertumörer hos handjuren vid den högsta dosen på 69 mg/kg per dag. Dessa förändringar, som kan ha samband med peroxisomproliferation, bör betraktas som artspecifika eftersom de inte sågs i karcinogenicitetsstudien på möss eller i andra studier på möss, hundar och apor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Hypromellos

Vattenfri kolloidal kiseloxid

Potatisstärkelse

Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Burk: förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Blistert: blistret förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blistert (Al/PVC) eller HDPE-burk och lock (barnsäkert).

Förpackningsstorlekar:

250 mg: 8, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 56, 98 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

HEXAL A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark



**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

18991

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16.06.2004

Datum för den senaste förnyelsen: 16.06.2009

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

20.02.2024