

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Terbinafin ratiopharm 250 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää terbinafiinihydrokloridia vastaten 250 mg terbinafiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tai vaalea, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera tabletti, jossa jakouurre toisella puolella ja uurteen molemmin puolin merkintä "T".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

1. Terbinafiinille herkkien sieni-infektioiden, kuten vartalosilsan (*Tinea corporis*), nivustaipeen silsan (*Tinea cruris*) ja jalkasilsan (*Tinea pedis*) (dermatofyyttien aiheuttamana, ks. 5.1) hoito katsotaan asianmukaiseksi infektiokohdan, vaikeusasteen ja infektion laajuuden mukaan.
2. Dermatofyyttien aiheuttama kynsisilsa (onykomykoosi, terbinafiinille herkkä kynsien sieni-infektio).

Huom. Suun kautta otettavat terbinafiinitabletit eivät tehoa savipuoleen (*Pityriasis versicolor*). Sienilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset suositukset on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoidon kesto vaihtelee käyttöaiheen ja infektion vaikeusasteen mukaan.

Aikuiset

250 mg kerran vuorokaudessa.

Ihoinfektiot

Hoidon todennäköinen kesto:

jalkasilsa (*Tinea pedis*; varpaiden välissä, jalkapohja/mokkasiinityyppinen): 2-6 viikkoa

vartalosilsa (*Tinea corporis*): 4 viikkoa

nivustaipeen silsa (*Tinea cruris*): 2-4 viikkoa

Kynsisilsa (onykomykoosi)

Useimmissa potilailla paranemiseen vaaditaan 6–12 viikon hoito. Alle kolmen kuukauden mittaisia hoitojaksoja voi soveltaa potilaille, joilla on kynsisilsa sormissa tai muissa varpaissa paitsi isossavarpassa, tai nuorille potilaille. Useimmissa tapauksissa 12 viikkoa kestävä hoito riittää parantamaan varpaan kynsisilsan, mutta joissakin tapauksissa hoitoa saatetaan joutua jatkamaan jopa kuusi kuukautta tai pitempään. Jos kynsien kasvu on heikkoa ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, se voi viitata siihen, että pitkääikainen hoito on tarpeen.

Infektion merkit ja oireet saattavat hävitä täysin vasta, kun sienitartunnan paranemisesta on kulunut useita viikkoja.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Terbinafin ratiopharm 250 mg tabletteja ei suositella potilaille, joilla on krooninen tai aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Terbinafin ratiopharm 250 mg tablettien käyttöä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu riittävästi, minkä vuoksi käyttöä ei suositella tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät

Ei ole näytöä siitä, että iäkkääät potilaat tarvitsisivat erilaisia annoksia tai että heillä ilmenisi erilaisia haittavaikutuksia kuin nuoremmilla potilailla. Määrättääessä Terbinafin ratiopharmia tälle potilasryhmälle on huomioitava riski, että potilaan maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Terbinafiinin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa tehdyyssä turvallisuuskatsauksessa (314 lapsipotilaasta, terbinafiinianostus suun kautta) todettiin haittavaikutusprofiiliin olevan samanlainen kuin aikuisilla. Näytöä uusista, epätavallisista tai vakavammista haitoista verrattuna aikuisilla todettuihin ei havaittu. Tiedot ovat kuitenkin rajalliset eikä terbinafiinin käyttöä lapsilla suositella.

Antoreitti

Suun kautta. Tabletit otetaan suun kautta veden kera. Tabletit otetaan mieluiten aina samaan aikaan vuorokaudesta joko tyhjään mahaan tai aterian jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan toiminta

Terbinafiinia ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on krooninen tai aktiivinen maksasairaus. Maksan toimintakokeet on suoritettava ennen terbinafiinhoidon aloittamista.

Hepatotoksisuutta saattaa ilmetä sekä potilailla, joilla on jokin maksasairaus jo ennestään, että potilailla, joilla tällaista sairautta ei ole. Tästä syystä suositellaan säännöllistä maksan toimintakokeiden uusimista (4-6 hoitoviikon jälkeen). Jos maksan toimintakokeiden arvot ovat kohonneet, on terbinafiinihoito heti keskeytettävä.

Hyvin harvinaisia tapauksia vaikeasta maksan vajaatoiminnasta (joista jotkut johtivat kuolemaan tai maksansiirtoon) on raportoitu potilailla, jotka saivat terbinafiinihoitoa. Suurimmassa osassa ilmoitetuista maksan vajaatoimintatapauksista potilailla oli vakavia perussairauksia ja syy-yhteys terbinafiinin käyttöön jäi epäselväksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan välittömästi, jos heillä ilmenee jokin seuraavista merkeistä tai oireista: kutina, selittämätön jatkuva pahoinvoimi, heikentynyt ruokahalu, uupumus, oksentelu, ylävatsakipu oikealla puolella, keltaisuus, tumma virtsa tai vaaleat ulosteet. Potilaiden, joilla näitä oireita ilmenee, tulee lopettaa suun kautta otettavan terbinafiinin käyttö ja potilaan maksan toiminta täytyy arvioida välittömästi.

Farmakokineettiset kerta-annostukimukset potilailla, joilla oli jokin todettu maksasairaus, ovat osoittaneet terbinafiinin puhdistuman voivan vähentyä noin 50 %.

Vaikutukset ihoon

Vakavia ihoreaktioita (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lääkeihottumaa, johon liittyy eosinofilia ja systeemisiä oireita [DRESS]) on raportoitu hyvin harvoin potilailla, jotka saivat terbinafiinihoitoa. Jos potilaalla esiintyy pahenevaa ihottumaa, on terbinafiinihoito lopetettava.

Terbinafiinia on käytettävä varoen potilailla, joilla on aiempi psoriaasi tai *lupus erythematosus*, sillä markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu psoriaasin ja kutaanisen ja systeemisen *lupus erythematosuksen* pahanemista.

Vaikutukset verenkuvaan

Hyvin harvinaisia tapauksia verenkuvaan liittyvistä häiriöistä (neutropenia, agranulosytoosi, trombosytopenia, pansytopenia) on raportoitu potilailla, joita hoidettiin terbinafiinilla. Kaikkien terbinafiinihoitoa saavilla potilailla ilmenevien verenkuvaan liittyvien häiriöiden syyt on tutkittava ja lääkityksen muuttamista on harkittava, mukaan lukien terbinafiinhoidon keskeyttäminen.

Munuaisten toiminta

Terbinafiinin käyttöä ei ole tutkittu riittävästi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiiniinpuhdistuma alle 50 ml/min tai seerumin kreatiini yli 300 µmol/l), minkä vuoksi käyttöä ei suositella (ks. kohta 5.2).

Yhteisvaikutukset

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

Apuaine

Natrium

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 lääkeaineiden vaikutus terbinafiiniin

Metaboliaa indusoivat lääkkeet voivat kiihdyttää terbinafiinin plasmapuhdistumaa ja sytokromi P450:tä estäävät lääkkeet voivat estää sitä. Jos tällaisten lääkkeiden samanaikainen antaminen on välttämätöntä, terbinafiinianonksien muuttaminen voi olla tarpeen.

Lääkeaineet, jotka voivat voimistaa terbinafiinin vaikutusta tai suurentaa sen pitoisuutta plasmassa
Simetidiini pienensi terbinafiinin puhdistumaa 33 %.

Flukonatsoli suurensi terbinafiinin C_{max} -arvoa 52 %:lla ja AUC:ta 69 %:lla, mikä johtuu CYP2C9- ja CYP3A4-entsyyymien estosta. Vastaavaa altistumisen lisääntymistä voi esiintyä, jos samanaikaisesti terbinafiinin kanssa käytetään muita lääkeitä, jotka estäävät sekä CYP2C9:n että CYP3A4:n toimintaa (kuten ketokonatsolia ja amiodaronia).

Lääkeaineet, jotka voivat heikentää terbinafiinin vaikutusta tai pienentää sen pitoisuutta plasmassa
Rifampisiini suurensi terbinafiinin puhdistumaa 100 %.

Terbinafiinin vaikutus muihin lääkeaineisiin

In vitro -tutkimusten ja terveillä vapaaehtoisilla tehtyjen tutkimusten perusteella terbinafiinin vaikutus useimpien sytokromi P450-järjestelmän kautta metaboloituvien lääkkeiden (esim. terfenadiini, triatsolaami, tolbutamidi tai oraaliset ehkäisyvalmisteet) puhdistumaan suurentavasti tai pienentävästi on merkityksetön. Poikkeuksena on CYP2D6- järjestelmän kautta metaboloituvat lääkeaineet (ks. alla).

Terbinafiini ei vaikuta fenatsonin tai digoksiinin puhdistumaan.

Muutamalla potilaalla, jotka ovat käyttäneet terbinafiinia ja suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita samanaikaisesti, on raportoitu epäsäännöllisiä kuukautisia, joskin tällaisten häiriöiden esiintyvyys jää samalle tasolle kuin niiden esiintyvyys pelkästään suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita käyttävillä potilailla.

Terbinafiini voi voimistaa seuraavien lääkeaineiden vaikutusta tai suurentaa niiden pitoisuutta plasmassa

Kofeiini

Terbinafiini pienensi laskimoon annetun kofeiinin puhdistumaa 19 %.

Lääkeaineet, jotka metaboloituvat pääsääntöisesti CYP2D6-järjestelmän kautta

In vitro - ja *in vivo* -tutkimukset ovat osoittaneet, että terbinafiini estää CYP2D6- järjestelmän kautta tapahtuvaa metaboliaa. Tällä löydöksellä voi olla kliinistä merkitystä ko. entsyymin välityksellä pääasiallisesti metaboloituvien lääkkeiden käytön kannalta, esim. jotkut trisykliset masennuslääkkeet, beetasalpaajat, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), 1A-, 1B- ja 1C-ryhmän rytmihäiriölääkkeet ja B-typin MAO-estäjät. Tämä koskee etenkin tapauksia, joissa edellä mainittujen lääkkeiden terapeuttiinen indeksi on kapea (ks. kohta 4.4).

Terbinafiini pienensi desipramiinin puhdistumaa 82 %.

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

Terbinafiini voi heikentää seuraavien lääkeaineiden vaikutusta tai pienentää niiden pitoisuutta plasmassa
Terbinafiini suurensi siklosporiinin puhdistumaa 15 %.

Yksittäistapauksissa on havaittu INR- ja protrombiinajan muutoksia potilailla, jotka käyttävät terbinafiinia ja varfariinia samanaikaisesti.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Koska kliinistä kokemusta raskaana olevien naisten hoidosta on vain hyvin rajallista, terbinafiinia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei naisen klininen tila vaadi suun kautta otettavaa terbinafiinihoitoa ja hoidosta saatavien hyötyjen katsotaan ylittävän lääkityksestä mahdollisesti sikiölle aiheutuvat riskit.

Imetys

Terbinafiini erittyy ihmisen rintamaitoon, joten suun kautta otettavaa terbinafiinihoitoa saavien äitien ei tule imettää.

Hedelmällisyys

Käytöstä ihmisiä ei ole saatavilla asianmukaista kliinistä tietoa. Eläimillä suoritetut sikiötoksisuus- ja hedelmällisyyskokeet eivät ole antaneet viitteitä haitallisista vaikutuksista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia terbinafiinihoidon vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.
Potilaiden, joilla ilmenee haittavaikutuksena huimausta, on välttämässä ajamista ja koneiden käyttämistä.

4.8 Hattavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu kliinissä kokeissa tai valmisteen markkinointitulon jälkeen ilmoitetuista raporteista.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistihyden mukaan seuraavasti, ja ne esitetään yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä:

hyvin yleiset:	$\geq 1/10$
yleiset:	$\geq 1/100$ ja $<1/10$
melko harvinaiset:	$\geq 1/1000$ ja $<1/100$
harvinaiset:	$\geq 1/10\ 000$ ja $<1/1000$
hyvin harvinaiset:	$<1/10\ 000$
tuntematon	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Veri ja imukudos	
melko harvinaiset	anemia
hyvin harvinaiset	neutropenia, agranulosytoosi, trombosytopenia, pansytopenia
Immuunijärjestelmä	
hyvin harvinaiset	anafylaksian kaltaiset reaktiot, angioedeema, ihoon kohdistuva tai systeeminen <i>lupus erythematosus</i>
tuntematon	anafylaktiset reaktiot, seerumitaudin kaltaiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
hyvin yleiset	heikentynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	
yleiset	masennus*
melko harvinaiset	ahdistuneisuus*
Hermosto	
hyvin yleiset	päänsärky
yleiset	makuaistin heikkeneminen**, makuaistin puute**, huimaus
melko harvinaiset	parestesia, hypesthesia
tuntematon	hajuaistin puute, pysyvä hajuaistin puute mukaan lukien; hajuaistin heikkeneminen
Silmät	
yleiset	näön heikkeneminen
tuntematon	näön hämärtyminen, näöntarkkuuden heikkeneminen
Kuulo- ja tasapainoelin	
melko harvinaiset	tinnitus
hyvin harvinaiset	huimaus
tuntematon	hypoakusia, heikentynyt kuulo
Verisuonisto	
tuntematon	vaskuliitti
Ruoansulatuselimistö	
hyvin yleiset	vatsan turvotus, dyspepsia, pahoinvoindi, vatsakipu, ripuli, vatsan täysinäisyyden tunne, ruokahaluttomuus
tuntematon	pankreatiitti
Maksa ja sappi	
harvinaiset	vakavat maksan toimintähäiriötapaukset, hepatiitti, keltatauti, kolestaasi. Jos maksan toiminta häiriintyy, terbinafiinihoito pitää lopettaa (ks. myös kohta 4.4). maksaentsyyymiарvojen nousu
Iho ja ihonalainen kudos	
hyvin yleiset	ei-vakavat ihoreaktiot (ihottumat, nokkosihottuma)

melko harvinaiset	valoherkkyyssreaktiot (esim. valoihottuma, valoherkkyyys, allerginen reaktio ja monimuotoinen valoihottuma)
hyvin harvinaiset	vakavat ihoreaktiot, kuten <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti ja yleistynyt ihottumainen märkärakkulaisuus (AGEP), toksinen ihottuma, eksfoliaatiivinen dermatiitti, rakkulainen dermatiitti; psoriaasinkaltaisten oireiden puhkeaminen tai psoriaasin pahaneminen. Jos eteneviä ihottumareaktioita ilmenee, on terbinafiinihoito keskeytettävä. alopecia
tuntematon	lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
hyvin yleiset	nivelkipu, lihaskipu
tuntematon	rabdomolyyssi
Sukupuolielimet ja rinnat	
hyvin harvinaiset	kuukautisten epäsäännöllisyys, läpäisyvuodot
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
yleiset	uupumus
melko harvinaiset	kuume
harvinaiset	huonovointisuus
tuntematon	influenssankaltainen sairaus
Tutkimukset	
melko harvinaiset	painon lasku***
tuntematon	kreatiiniinfosfokinaasiarvon nousu veressä

* makuaistin häiriöstä aiheutuvat ahdistuneisuus- ja masennusoireet

** makuaistin heikkeneminen ja makuaistin puute korjaantuvat yleensä useampien viikkojen kuluessa hoidon lopettamisesta. Joissakin tapauksissa on ilmoitettu pitkään kestänyttä makuaistin heikkenemistä.

*** makuaistin heikkenemisestä johtuva painon lasku

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Jotakin yliannostustapauksia (enintään 5 g) on raportoitu, ja niiden yhteydessä on ilmennyt päänsärkyä, pahoinvointia, ylävatsakipua ja huimausta.

Yliannostustapausten hoito

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan lääkkeen eliminointia elimistöstä ensisijaisesti lääkehiilen avulla, ja oireenmukaisen tukihoidon antamista tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMNAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeutinen ryhmä: Ihotautilääkkeet, systeemisesti käytettävä sienilääkkeet
ATC-koodi: D01BA02

Vaikutusmekanismi

Terbinafiini on allyyliamiini, jolla on laajakirjoinen antimykotininen vaikutusihon, hiuspohjan ja kynsien patogenisiin sieniin. Nähin 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*. Pieninäkin pitoisuksina terbinafiinilla on fungisidinen teho dermatofyytteihin, homesieniin ja tiettyihin dimorfisiin sieniin. Vaikutus hiivasieniin on joko fungisidinen tai fungistaattinen lajin mukaan.

Terbinafiini häiritsee selektiivisesti varhaisessa vaiheessa sienien sterolibiosynteesiä. Tämä johtaa ergosterolin puuttueeseen ja skvaleenin kerääntymiseen sienien solukalvon sisään ja edelleen sienisolun kuolemaan.

Terbinafiinin vaiketus perustuu sienien solukalvossa olevan entsyymin, skvaleeniepoksidaasin, estämiseen. Skvaleeniepoksidaasi ei ole kytkeytynyt sytokromi P450 -järjestelmään.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Suun kautta otettuna terbinafiini kertyy ihoon sellaisina pitoisuksina, joilla on fungisidinen vaiketus.

Onykomykoosi

Terbinafiinitablettien tehoa onykomykoosin hoidossa kuvaan niiden potilaiden vaste, joilla oli varpaankynsi-/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 seurantaa hoidon lopettamisen jälkeen), osoittivat 70 %:lla potilaista mykologisen parantumisen, joka määriteltiin samanaikaiseksi negativiseksi mikroskooppitestitulokseksi, kun sairastuneita ihoalueita oli hoidettu luontaisvalmisteilla (KOH-testi), sekä negativiseksi 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 varpaankynsitutkimussa, jossa viljeltiin myös muita kuin dermatofyyttejä, osoitettiin samanlainen teho dermatofyyttejä vastaan. Muiden kuin dermatofyyttien, joita viljellään dermatofyyttisen onykomykoosin läsnä ollessa, patogenistä 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 klinisen paranemisen 59 %:lla potilaista.

Keskimääräinen aika hoitovasteeseen oli onykomkyoosissa noin 10 kuukautta ensimmäisessä varpaankynsitutkimuksessa ja 4 kuukautta sormenkynsitutkimuksessa. Ensimmäisessä varpaankynsitutkimuksessa klininen uusiutumisaste oli noin 15 %:lla potilaista, jotka arvioitiin vähintään kuusi kuukautta klinisen paranemisen jälkeen ja vähintään vuoden kuluttua terbinafiinihoidon päättymisestä.

Ihon sieni-infektiot (*tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea pedis*) ja ihmisen Candida-hiivasieni-infektiot (esim. *Candida albicans*), kun peroratalinen 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 diagnosoitut *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 klinisten oireiden vähennemisellä, ja se arvioitiin 4 viikon kuluttua ja seurantatutkimuksessa. Hoidon lopussa ja seurannassa molemmat tutkimukset osoittivat vähäisen tehon lumelääkettä saaneilla potilailla verrattuna suun kautta annetun terbinafiinin tehoon. 5OR-tutkimuksessa mykologinen paraneminen ja klinisten oireiden vähenneminen 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 klinisten oireiden vähenneminen 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 klinisten oireiden vähenneminen 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 viikkoja kestääneessä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, terbinafiinin, jota annettiin 125 mg kahdesti vuorokaudessa, tehoa ja turvallisuutta verrattiin 250 mg kahdesti vuorokaudessa annettuun griseofulviiniin. Kummassakin ryhmässä tehoanalyysiin sisällyttiin 126 potilasta. Tämä tutkimus osoitti, että kahdesti vuorokaudessa annettu 125 mg terbinafiinia tuotti korkean mykologisen paranemisasteen, taudin merkkien ja oireiden vähennemisen ja merkittävästi paremman kokonaistehon (93–94 %) hoidon lopussa ja seurannassa verrattuna 86–87 %:n kokonaistehoon vertailuvalmisteella.

Yhteenvetona voidaan todeta 4–6 viikon ajan kahdesti vuorokaudessa 125 mg:n annoksin annetun terbinafiinin osoittaneen merkittävästi parempaa (tilastollisesti merkitsevä tulos) tehoa verrattuna lumelääkkeeseen ja griseofulviiniin *tinea corporiksen/cruriksen* hoidossa edellä kuvatuissa, tehoa selvittäneissä pää tutkimuksissa.

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. Molempien 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 reagoinut. 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 %:n paranemisaste verrattuna griseofulviinin 30 %:n paranemisasteeseen samassa potilaspopulaatiossa.

Taulukko 1 – Tehoa selvittäneet päätutkimukset – tinea corporis/cruris, tinea pedis

Tutkimus	Tyyppi	Lääke	Arvioitavissa olevien potilaiden lkm	Keskeyttäneet (lkm)	Negatiiviset mykologiset tulokset (%) Hoidon lopussa – Seuranta	Kliiniset tulokset Hoidon lopussa – Seuranta
5OR	4 vko, kaksois-sokkoutettu, lumelääke	Terbinafiini 125 mg b.i.d. Lumelääke	13 15	4 2	64 89 0 0	54 62 0 0
6-7OR	4 vko, kaksois-sokkoutettu, lumelääke	Terbinafiini 125 mg b.i.d. Lumelääke	33 34	8 6	97 97 29 36	85 91 12 12
11-21OR	6 vko, kaksois-sokkoutettu, griseofulviini	Terbinafiini 125 mg b.i.d. Griseofulviini 250 mg b.i.d.	126 126	13 16	95 100 88 94	93 94 87 86
39-40OR	6 vko, kaksois-sokkoutettu, lumelääke	Terbinafiini 125 mg b.i.d. Lumelääke	23 18	3 6	68 77 13 0	59 65 0 0
20OR	6 vko, kaksois-sokkoutettu, griseofulviini	Terbinafiini 125 mg b.i.d. Griseofulviini 250 mg b.i.d.	16 12	2 6	94 100 27 55	75 88 27 45

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu terbinafiini imeytyy hyvin (> 70 %) ja terbinafiinin absoluuttinen hyötyosuus terbinafiinitableteista on first pass –metabolian seurauksena noin 50 %. Kun terbinafiinia otettiin 250 mg:n kerta-annos, huippupitoisuus plasmassa 1,30 mikrog/ml saavutettiin 1,5 tunnin kuluttua annostelusta. Vakaassa tilassa (70 %-sti vakaa tila saavutetaan noin 28 vuorokauden kuluttua) terbinafiinin huippupitoisuus oli noin 25 % korkeampi ja plasma-AUC suureni 2,3-kertaiseksi verrattuna kerta-annokseen.

Jakautuminen

Terbinafiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin.

Terbinafiini levää nopeasti ihon läpi ja konsentoituu lipofiliiseen sarveiskerrokseen.

Terbinafiinia erittyy myös taliin, jolloin karvatuppiin, ihokarvoihin ja hiuksiin sekä paljon talia sisältäviin ihokohtiin kertyy suuria terbinafiinipitoisuksia. Terbinafiinin on osoitettu myös kulkeutuvan kynsilevyn muutaman viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

Biotransformaatio

Terbinafiini metaboloituu nopeasti ja laajalti CYP-isoentsyyrien välityksellä, pääasiassa CYP2C9:n, CYP1A2:n, CYP3A4:n, CYP2C8:n ja CYP2C19:n välityksellä. Biotransformaation seurauksena muodostuu metaboliitteja, jotka eivät vaikuta sieniin.

Eliminaatio

Metaboliitit erittivät suurimmaksi osaksi virtsaan. Plasma-AUC:n suurenemisesta voidaan laskea noin 30 tunnin tehokas puoliintumisaika.

Toistuvan annoksen antaminen, jota seurasи pitkääikainen verinäytteiden otto, osoitti kolmivaiheista eliminaatiota, jonka terminaalinen puoliintumisaika oli noin 16,5 päivää.

Biologinen hyötyosuuus

Ensikierron metabolismin jälkeen terbinafiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuuus terbinafiinitableteista on noin 50 %. Ruoka vaikuttaa terbinafiinin hyötyosuuteen kohtalaisesti (AUC suurenee vähemmän kuin 20 %), mutta ei niin paljoa, että annosta pitäisi säätää.

Erityispotilasryhmät

Kliinisesti merkittäviä, ikään liittyviä farmakokineettisiä muutoksia ei ole havaittu, mutta eliminaatio voi hidastua munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, minkä seurauksena terbinafiinin pitoisuus veressä suurenee.

Kerta-annoksilla tehdyissä farmakokineettisissä tutkimuksissa on osoitettu, että jos potilas sairastaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) tai ennestään maksan vajaatoimintaa, terbinafiinin puhdistuma voi pienentyä 50 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehdyissä (enintään vuoden kestääneissä) pitkääikaistutkimuksissa ei kummallakaan lajilla havaittu merkittäviä toksisia vaikutuksia enintään 100 mg/kg:n oraalisilla vuorokausiannoksilla. Mahdolliset vaikutukset voivat suuria oraalisia annoksia käytettäessä kohdistua maksaan ja mahdollisesti myös munuaiseen.

Hiirillä tehdyssä, kaksi vuotta kestääneessä oraalisessa karsinogeenisuustutkimussa ei havaittu neoplastisia tai muita epänormaaleja löydöksiä, jotka olisivat johtuneet hoidosta. Tutkimussa käytettiin enintään 130 (urokset) ja 156 (naaraat) mg/kg:n vuorokausiannoksia. Rotilla tehdyssä, kaksi vuotta kestääneessä oraalisessa karsinogeenisuustutkimussa maksakasvainten esiintyvyyden havaittiin suurentuneen uroksilla käytettäessä suurimpia, 69 mg/kg/vrk, annoksia. Peroksisomien proliferaatioon mahdollisesti liittyvien muutosten on osoitettu olevan lajikohtaisia, sillä niitä ei havaittu hiirillä, koirilla eikä apinoilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa.

Apinoilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa käytettiin suuria annoksia, havaittiin verkkokalvon refraktiopoikkeamia suurimmilla annoksilla (ei-toksisia vaikutuksia 50 mg/kg:n annoksilla.) Nämä poikkeamat liittyivät silmäkudoksesta havaittuun terbinafiinimetaboliittiin ja ne hävisivät, kun vaikuttavan aineen käyttö lopetettiin. Niihin ei liittynyt histologisia muutoksia.

Kahdeksan viikkoa kestääneessä, suun kautta toteutetussa tutkimussa nuorilla rotilla laskettiin lähes 100 mg/kg/vrk no-toxic-effect-taso (NTEL), ja ainoa löydös oli maksan painon lisäys. Kuitenkin yksittäisillä sukukypsivillä koirilla havaittiin annosten ≥ 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 annoksellla antamalla terbinafiinia laskimoon.

Tavanomaiset *in vitro*- ja *in vivo*- genotoksisuustestisarjat eivät antaneet viitteitä mutageenisuudesta tai klastogenisuudesta.

Hedelmällisyteen tai muihin lisääntymisparametreihin kohdistuvia haittavaikutuksia ei havaittu rotilla tai kaneilla tehdysä tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

mikrokiteinen selluloosa
hypromelloosi
natriumtärkkelysglykolaatti
kolloidinen hydratoitu piidioksidi
magnesiumstearaatti

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

3 vuotta

6.4. Säilytys

Läpipainopakkaukset on säilytettävä ulkopakkauksessaan.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/alumiini- tai PVC/PVDC/alumiini -läpipainopakkaus: 8, 14, 28, 30, 42, 50, 56 ja 98 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välittämättä ole markkinoilla.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

19988

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.3.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.4.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.3.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Terbinafin ratiopharm 250 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller terbinafinhydroklorid motsvarande 250 mg terbinafin.
För fullständig förteckning över hjälpmittens, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit eller ljus, kapselformad och bikonvex tablett försedd med brytskåra på den ena sidan och märkningen "T" på bägge sidor om skåran.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

1. Behandling av terbinafinkänsliga svampinfektioner orsakade av dermatofyter (se 5.1), såsom *Tinea corporis* (ringorm), *Tinea cruris* (ljumsksvamp) och *Tinea pedis* (fotsvamp), när behandling anses lämplig på basen av infektionens lokalisering, svårighetsgrad och utbredning.
2. Behandling av onykomys (terbinafinkänsliga svampinfektioner i naglar) orsakad av dermatofyter.

Observera att peroralt administrerade terbinafintabletter inte är effektiva mot *Pityriasis versicolor*. Officiella riktlinjer för behandling med antimykotika bör beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Behandlingens längd beror på indikation och infektionens svårighetsgrad.

Vuxna

250 mg en gång dagligen.

Hudinfektioner

Sannolik behandlingstid som krävs:

Fotsvamp (*Tinea pedis*; mellan tårna, på fotsulorna/mockasinsvamp): 2–6 veckor

Ringorm (*Tinea corporis*): 4 veckor.

Ljumsksvamp (*Tinea cruris*): 2–4 veckor.

Nagelsvamp (onykomykos)

Nagelsvamp kräver hos de flesta patienter en behandlingstid på 6–12 veckor för att läka ut. Behandlingsperioder på mindre än 3 månader kan utnyttjas hos patienter med nagelsvamp i fingrar eller andra tår än stortån, samt hos unga patienter. I de flesta fall är 12 veckor tillräckligt för att läka ut svamp i tånglarna, men i vissa fall kan det krävas en behandling på upp till 6 månader eller mer. Om nageltillväxten är svag under de första veckorna av behandlingen kan detta vara ett tecken på att en längre behandlingstid kommer att behövas.

Det är möjligt att tecknen och symtomen på infektionen försvinner först då flera veckor passerat efter att svampinfektionen behandlats färdigt.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Terbinafin ratiopharm 250 mg tablettter rekommenderas inte till patienter med någon kronisk eller aktiv leversjukdom (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

En behandling med Terbinafin ratiopharm 250 mg tablettter hos patienter med njurinsufficiens har inte studerats tillräckligt, och en behandling av denna patientgrupp rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre patienter

Det finns inga bevis på att äldre patienter skulle kräva annan dosering eller uppleva andra biverkningar i jämförelse mot yngre patienter. Risken för en försämrad njur- eller leverfunktion ska dock observeras vid förskrivning av Terbinafin ratiopharm till denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

I en säkerhetsöversikt (gällande peroral administrering av terbinafin till 314 pediatriska patienter) som utförts efter marknadsintroduktion har biverkningsprofilen för barn konstaterats vara densamma som hos vuxna. Bevis på nya, ovanliga eller mer allvarliga biverkningar i jämförelse mot dem som konstaterats hos vuxna observerades inte. Uppgifterna är dock begränsade, och bruk av terbinafin hos barn rekommenderas ej.

Administreringssätt

Oral användning. Tablettterna tas oralt med vatten. De ska helst ta vid samma tid varje dag och kan tas såväl på fastande mage som efter en måltid.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpmitt som anges i avsnitt 6.1.
- Gravt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Leverfunktion

Terbinafin rekommenderas inte till patienter med någon kronisk eller aktiv leversjukdom. Leverfunktionstest ska utföras innan en behandling med terbinafin inleds.

Hepatotoxicitet kan uppkomma både hos patienter med och utan tidigare existerande leversjukdom. Därför rekommenderas regelbundna leverfunktionstest under behandlingen (efter 4–6 veckor). Om levervärdena har ökat, ska behandlingen med terbinafin omedelbart avbrytas.

I mycket sällsynta fall har svår leverinsufficiens (varav en del fall lett till patientens död eller levertransplantation) rapporterats hos patienter som behandlats med terbinafin. I de flesta rapporterade fallen av leverinsufficiens hade patienten någon allvarlig underliggande sjukdom, och det kausala sambandet med terbinafin förblev därmed oklart (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Patienterna ska instrueras att omedelbart meddela om de upplever något av följande tecken eller symptom: klåda, fortgående illamående utan känd orsak, försämrat aptit, utmattning, kräkningar, smärter i övre, högra delen av buken, gulsort, mörkfärgad urin eller blek avföring.

Patienter som upplever symptom av denna typ ska sluta ta peroralt terbinafin. Leverfunktionen bör utvärderas omedelbart.

Farmakokinetiska endosstudier hos patienter med konstaterad leversjukdom har visat att terbinafinclearance kan minska med 50 %.

Inverkan på huden

Allvarliga hudreaktioner (t.ex. Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsorsakade utslag med eosinofili och systemiska symptom [DRESS]) har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med terbinafin. Vid fall av progressivt hudutslag, ska behandlingen avbrytas.

Särskild försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med psoriasis eller *lupus erythematosus*, eftersom förvärrad psoriasis och *lupus erythematosus* i mycket sällsynta fall har rapporterats.

Inverkan på blodbilden

Mycket sällsynta fall av störningar i blodbilden (neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni, pancytopeni) har rapporterats hos patienter som fått terbinafin. Orsakerna till eventuella störningar i blodbilden ska utredas hos alla patienter som behandlas med terbinafin, och eventuella förändringar i medicineringen övervägas (inklusive ett möjligt avbrytande av terbinafinbehandlingen).

Njurfunktion

Bruk av terbinafin har inte undersökts tillräckligt hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 50 ml/min eller serumkreatinin över 300 µmol/l) och en sådan behandling rekommenderas därför inte (se avsnitt 5.2).

Interaktioner

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

Hjälpmäne

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

Effekten av övriga läkemedel på terbinafin

Plasmaclearance för terbinafin kan ökas av substanser som inducerar metabolismen, och kan minskas av substanser som inhibiterar cytochrome P450. Vid samtidig administrering av sådana substanser kan dosjustering för terbinafin behövas.

Läkemedel som kan öka effekten av terbinafin eller dess halt i plasma

Cimetidin har konstaterats minska clearance av terbinafin med 33 %.

Flukonazol har konstaterats öka C_{max} för terbinafin med 52 % och AUC med 69 % till följd av en hämning av CYP2C9 och CYP3A4. En motsvarande ökning av exponeringen för terbinafin kan förekomma om övriga läkemedel som hämmar både CYP2C9 och CYP3A4 (såsom ketokonazol och amiodaron) används samtidigt med terbinafin.

Läkemedel som kan minska effekten av terbinafin eller sänka dess halt i plasma

Rifampicin har konstaterats öka clearance av terbinafin med 100 %.

Effekten av terbinafin på övriga läkemedel

Enligt resultat från *in vitro*-studier och studier på friska frivilliga är terbinafins ökande eller minskande inverkan på clearance av de flesta läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450-systemet (t.ex. terfenadin, triazolam, tolbutamid och p-piller) utan betydelse. Ett undantag utgörs av de läkemedel som metaboliseras via CYP2D6 (se längre fram).

Terbinafin inverkar inte på clearance av fenazon eller digoxin.

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

Terbinafin kan öka effekten eller höja halten av följande läkemedel i plasma

Koffein

Terbinafin har konstaterats minska clearance av intravenöst administrerat koffein med 19 %.

Läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP2D6

Studier *in vitro* och *in vivo* har visat att terbinafin hämmar metabolismen medierad via CYP2D6. Detta fynd kan vara kliniskt betydande med tanke på läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via ifrågavarande enzym, såsom vissa tricykliska antidepressiva medel, betablockerare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel), antiarrytmika som tillhör grupperna 1A, 1B och 1C samt MAO-hämmare av typ B. Fyndet gäller särskilt läkemedel med ett smalt terapeutiskt fönster (se avsnitt 4.4).

Terbinafin har konstaterats minska clearance för desipramin med 82 %.

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

Terbinafin kan försvaga effekten av följande läkemedel eller sänka halten av dem i plasma

Terbinafin har visats öka clearance för ciklosporin med 15 %.

I enstaka fall har förändringar i INR och/eller protrombintid observerats hos patienter som samtidigt behandlats med både terbinafin och warfarin.

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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Eftersom den kliniska erfarenheten hos gravida kvinnor är väldigt begränsad ska terbinafin inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver peroral behandling med terbinafin och de potentiella fördelarna för modern anses överväga de potentiella riskerna för fostret.

Amning

Terbinafin utsöndras i bröstmjölk hos människa. Kvinnor som behandlas med peroralt terbinafin ska därför inte amma.

Fertilitet

Det finns inga relevanta kliniska data om användning hos människa. Djurstudier gällande fostertoxicitet och fertilitet har inte uppvisat tecken på negativa effekter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Studier gällande effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte utförts. Patienter som upplever svindel ska undvika att köra bil och att använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats i samband med kliniska studier samt vid biverkningsrapportering efter marknadsintroduktion.

Biverkningarna har grupperats enligt förekomst på följande sätt. Biverkningarna presenteras med den mest frekventa först.

Mycket vanliga:	≥ 1/10
Vanliga:	≥ 1/100, < 1/10
Mindre vanliga:	≥ 1/1 000, < 1/100
Sällsynta:	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Mycket sällsynta:	< 1/10 000
ingen känd frekvens:	kan inte beräknas från tillgängliga data

Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga:	Anemi
Mycket sällsynta:	Neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni, pancytopenia
Immunsystemet	
Mycket sällsynta:	Reaktioner som påminner om anafylaxi, angioödem, systemisk eller kutan <i>lupus erythematosus</i>
Ingen känd frekvens:	Anafylaktiska reaktioner, reaktioner som påminner om serumsjuka
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Minskad aptit
Psykiatiska tillstånd	
Vanliga:	Depression*
Mindre vanliga:	Ångest*

Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk
Vanliga:	Försämrat smaksinne**, förlust av smaksinnet**, svindel
Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	Parestesier, hypoestesi Förlust av luktsinnet inklusive permanent anosmi, hyposmi
Ögon	
Vanliga:	Nedsatt syn
Ingen känd frekvens:	Dimsyn, nedsatt synskärpa
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga:	Tinnitus
Mycket sällsynta:	Yrsel
Ingen känd frekvens:	Hypoakusi, nedsatt hörsel
Blodkärl	
Ingen känd frekvens:	Vaskulit
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Svullen buk, dyspepsi, illamående, buksmärter, diarré, mättnadskänsla, aptitlöshet
Ingen känd frekvens:	Pankreatit
Lever och gallvägar	
Sällsynta:	Allvarliga störningar i leverns funktion, hepatit, gulrot, kolestas. Vid fall av leverfunktionsstörningar ska behandlingen med terbinafin avbrytas (se även avsnitt 4.4). Förhöjda leverenzymvärden.
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Icke-allvarliga hudreaktioner (hudutslag, nässelutslag)
Mindre vanliga:	Fotosensitivitetsreaktioner (t.ex. fotodermatos, fotosensitivitet, allergisk reaktion och polymorft ljusutslag)
Mycket sällsynta:	Allvarliga hudreaktioner som <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekroly, akut generaliserad exantematos pustulos (AGEP), toxiska hudförändringar, exfoliativ dermatit, bullös dermatit; psoriasisliknande symptom eller förvärrad psoriasis. Vid fall av progressiva hudreaktioner ska behandlingen med terbinafin avbrytas. Alopeci.
Ingen känd frekvens:	Läkemedelsorsakade utslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS)
Muskuloskeletal systemet och bindväv	
Mycket vanliga:	Ledsmärter, muskelsmärter
Ingen känd frekvens:	Rabdomyolys

Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mycket sällsynta:	Oregelbundna menstruationer, genobrottsblödningar
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Vanliga:	Utmattning
Mindre vanliga:	Feber
Sällsynta:	Sjukdomskänsla
Ingen känd frekvens:	Influensaliknande symptom
Undersökningar och provtagningar	
Mindre vanliga:	Viktnedgång***
Ingen känd frekvens:	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet

* Ångest och depressiva symptom sekundärt till störningar i smaksinnet

** Försämrat smaksinne och förlust av smaksinnet är biverkningar som i allmänhet korrigeras under loppet av flera veckor efter avslutad behandling. I vissa fall har långvarig försämring av smaksinnet rapporterats.

*** Viktnedgång till följd av försämrat smaksinne

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:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdosering

Symtom

Ett fätal fall av överdosering (upp till 5 g) har rapporterats; vilka orsakat huvudvärk, illamående, smärter i bukens övre del och yrsel.

Åtgärder vid fall av överdosering

Vid fall av överdosering rekommenderas eliminering av läkemedlet (främst genom administrering av läkemedelskol) samt stödjande symptomatisk behandling enligt behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hudpreparat; svampmedel för systemiskt bruk
ATC-kod: D01BA02

Verkningsmekanism

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

Terbinafin interfererar specifikt i ett tidigt skede av svampens sterolbiosyntes. Denna inverkan leder till en brist på ergosterol och till intracellulär ackumulering av squalen i svampens cellmembran, vilket resulterar i att svampcellen dör. Terbinafinets effekt baserar sig på en hämning av enzymet squalenepoxidas, som finns i svampens cellmembran. Squalenepoxidas har ingen relation till cytochrom P450-systemet.

Farmakodynamisk effekt

Peroralt administrerat terbinafin ackumuleras i huden i halter som har fungicid effekt.

Onykomys

Effekten av terbinafintabletter vid behandling av nagelvamp (onykomys) 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 bedömning 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 där tånaglar var angripna av dermatofyter, i vilken också icke-dermatofyter odlades, konstaterades en liknande effekt mot dermatofyter. Den patogena rollen hos icke-dermatofyter, som odlas i närvära av dermatofytisk onykomys, har inte klarlagts. Den kliniska betydelsen av detta samband är okänd.

Resultaten av fingernagelstudien – baserat på bedömning 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.

Genomsittstiden till terapeutisk respons vid onykomys 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, dubbelblinda 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 dubbelblinda, placebokontrollerade studier (5OR, 6-7OR) bedömdes effekten av terbinafin 125 mg två gånger dagligen hos patienter med diagnosen *tinea corporis/cruris*. I studierna randomiseras 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. 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 dubbelblind, randomiserad multicenterstudie på 6 veckor, jämfördes effekt och säkerhet av terbinafin 125 mg två gånger dagligen mot 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, en minskning av tecken och symptom och signifikant bättre (93–94 %) totaleffekt vid slutet av behandlingen och vid uppföljningen i jämförelse mot 86–87 % för jämförelsepreparatet.

Som sammanfattningsvis kan konstateras att 125 mg terbinafin två gånger dagligen i 4–6 veckors tid, i de huvudsakliga effektstudier som beskrivs ovan, uppvisade en betydligt bättre (statistiskt signifikant) effekt i jämförelse mot placebo och griseofulvin vid behandlingen av *tinea corporis/cruris*.

Tinea pedis

I två dubbelblinda, kontrollerade studier jämfördes terbinafin 125 mg två gånger dagligen mot placebo (39-40OR) och mot 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 en 6-veckors behandling med terbinafin, jämfört mot 45 % av patienterna som behandlats med griseofulvin. Vid en undersökning 10 månader senare konstaterades läkning hos 94 % av dessa patienter, jämfört mot 30 % hos patienterna i samma population som fått griseofulvin.

Tabell 1 – Huvudsakliga effektstudier – *tinea corporis/cruris*, *tinea pedis*

Studie	Typ	Läkemedel	Antal patienter som kunde evalueras	Antal patienter som avbröt sitt deltagande	Mängden (%) negativa mykologiska resultat Vid behandlingens slut – Vid uppföljning	Kliniska resultat Vid behandlingens slut – Vid uppföljning
5OR	4 veckor, dubbelblind, placebo	Terbinafin 125 mg b.i.d., Placebo	13	4	64 89	54 62
			15	2	0 0	0 0
6-7OR	4 veckor, dubbelblind, placebo	Terbinafin 125 mg b.i.d., Placebo	33	8	97 97	85 91
			34	6	29 36	12 12

11-21OR	6 veckor, 125 mg b.i.d., dubbelblind, griseofulvin	Terbinafin 125 mg b.i.d., Griseofulvin 250 mg b.i.d.	126 126	13 16	95 88	100 94	93 87	94 86
39-40OR	6 veckor, 125 mg b.i.d., dubbelblind, placebo	Terbinafin 125 mg b.i.d., Placebo	23 18	3 6	68 13	77 0	59 0	65 0
20OR	6 veckor, 125 mg b.i.d., dubbelblind, griseofulvin	Terbinafin 125 mg b.i.d., Griseofulvin 250 mg b.i.d.	16 12	2 6	94 27	100 55	75 27	88 45

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Peroralt administrerat terbinafin sugs upp väl (> 70 %), och den absoluta biotillgängligheten av terbinafintabletter är, till följd av första-passage-metabolism, cirka 50 %. En engångsdos på 250 mg terbinafin gav en maximal halt i plasma på 1,30 mikrog/ml 1,5 timmar efter administreringen. Vid steady-state (70 % steady state uppnås efter cirka 28 dagar) var den maximala halten i plasma cirka 25 % högre än efter en engångsdos, och plasma-AUC var 2,3 gånger större.

Distribution

Terbinafin binds kraftigt till plasmaproteiner.

Terbinafin sugs snabbt upp via huden och koncentreras i överhudens lipofila hornlager.

Terbinafin utsöndras även i talg, vilket leder till höga halter av terbinafin i hårsäckar, hårstrån på hud och hjässa samt hudområden med en hög halt av talg. Dessutom har terbinafin konstaterats passera till nagelplattorna inom några veckor efter att behandlingen inletts.

Metabolism

Terbinafin metaboliseras snabbt och i hög grad av CYP-isoenzymer (huvudsakligen CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 och CYP2C19). Metabolismen leder till uppkomsten av metaboliter utan antimykotisk effekt.

Eliminering

Metaboliterna utsöndras huvudsakligen i urinen. Ökningen av plasma-AUC kan beräknas leda till en effektiv halveringstid på cirka 30 timmar.

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 %. Födointag har en måttlig inverkan på biotillgängligheten av terbinafin (AUC ökar med mindre än 20 %), men effekten är inte så stor att någon dosjustering skulle krävas.

Särskilda patientgrupper

Inga kliniskt betydande åldersrelaterade förändringar i farmakokinetiken har konstaterats. Elimineringen kan dock fördröjas hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, vilket leder till en förhöjd halt av terbinafin i blodet.

Farmakokinetiska endosstudier har visat att terbinafinclearance kan minska med 50 % hos patienter med njurinsufficiens (kreatinin clearance < 50 ml/min) eller tidigare konstaterad, befintlig leverinsufficiens.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Långtidsstudier (på högst ett år) hos råtta och hund har inte uppvisat betydande toxiska effekter hos någotdera djurslag vid dagliga perorala doser på högst 100 mg/kg. Vid högre perorala doser kan eventuella effekter tänkas riktas mot lever och eventuellt även njurar.

I en två år lång karcinogenicitetsstudie på mus observerades inga neoplastiska eller andra avvikande fynd som kunde ha berott på läkemedelsbehandlingen. I studien administrerades dygnsdoser på högst 130 (hanar) och 156 (honor) mg/kg. I en tvåårig oral karcinogenicitetsstudie på råtta observerades en ökad incidens av levertumörer hos handjur vid den högsta dosnivån på 69 mg/kg/dygn. Förändringarna, som eventuellt kan vara relaterade till peroxisomproliferation, har visats vara artspecifika, eftersom de inte sågs vid karcinogenicitetsstudier på mus, hund eller apa.

Vid högdosstudier på apa observerades brytningsrubbningar i retina vid de högsta doserna (icke toxisk effektnivå: 50 mg/kg). Dessa rubbningar associerades med närväro av en terbinafinmetabolit i ögonvävnaden och de försann vid utsättande av den aktiva substansen. Rubbningarna var inte relaterade till histologiska förändringar.

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 en lätt ökad levervikt. Hos växande hundar sågs dock tecken på störningar i det centrala nervsystemet (CNS) med enstaka krampepisoder hos vissa djur, vid doser på ≥ 100 mg/kg/dag (AUC-värden cirka 13 x (handjur) och 6 x (hondjur) högre än hos barn). Liknande fynd har observerats vid hög systemisk exponering efter intravenös administrering av terbinafin till vuxna råttor och apor.

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpmännen

mikrokristallin cellulosa
hypromellos
natriumstärkelseglykolat
kolloidal hydratiserad kiseldioxid
magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blisterskivorna ska förvaras i ytterkartongen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av PVC/aluminium eller PVC/PVDC/aluminium: 8, 14, 28, 30, 42, 50, 56 och 98 tablett(er). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19988

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7.3.2005
Datum för den senaste förnyelsen: 7.4.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.3.2025