

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 jakourre 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 saviuoli-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/mokkasiinityyppinen): 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 hoitojakson 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.

Erityisryhmiä koskevia lisätietoja

Maksan vajaatoiminta

Terbinafiinitabletit 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 potilaat

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.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan toiminta

Terbinafiinitabletit 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 nekrolyysiiä, lääkeihottumaa, 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 selvítettävä ja lääkityksen muuttamista, terbinafiinitablettihoiton keskeyttäminen mukaan lukien, on harkittava.

Munuaisten toiminta

Terbinafiinitablettien käyttöä ei ole tutkittu riittävästi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min tai seerumin kreatiiniini yli 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 voivat nopeuttaa lääkkeet, jotka indusoivat aineenvaihduntaa, ja sitä voivat estää lääkkeet, jotka estävät sytokromi P450:n toimintaa. Jos tällaisten aineiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä, terbinafiinitablettien annostusta voi olla tarpeen muuttaa vastaavasti.

Seuraavat lääkkeet voivat lisätä terbinafiinin vaikutusta tai pitoisuutta plasmassa

- **Simetidiini** vähentää terbinafiinin pitoisuutta plasmassa 33 %:lla.
- **Flukonatsoli** lisäsi terbinafiinin C_{max} -arvoa 52 %:lla ja AUC-arvoa 69 %:lla, mikä johtuu CYP2C9- ja CYP3A4-entsyymien estämisestä. Vastaavaa 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.

Seuraavat lääkkeet voivat vähentää terbinafiinin vaikutusta tai pitoisuutta plasmassa

- **Rifampisiini** lisää terbinafiinin puhdistumaa 100 %:lla.

Terbinafiinin vaikutus muihin lääkeaineisiin

Terbinafiini voi lisätä seuraavien lääkkeiden vaikutusta tai pitoisuutta plasmassa

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

Ensisijaisesti CYP2D6:n välityksellä metaboloituvat yhdisteet

In vitro- ja *in vivo*-tutkimuksissa on osoitettu, että terbinafiini estää CYP2D6:n välityksellä tapahtuvaa metaboliaa. Tämä havainto voi olla kliinisesti merkityksellinen sellaisten yhdisteiden osalta, jotka metaboloituvat pääasiallisesti CYP2D6:n välityksellä, esim. tietyt seuraavien lääkeryhmien lääkkeet: trisykliset masennuslääkkeet, beetasalpaajat, selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI:t), rytmihäiriölääkkeet (mukaan lukien luokan 1A, 1B ja 1C lääkkeet) sekä tyypin B monoaminaasioksidaasin estäjät (MAOI:t), etenkin siinä tapauksessa, että lääkkeen terapeutinen indeksi on kapea (ks. kohta 4.4).

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

Terveillä tutkimushenkilöillä, joita kuvailtiin **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.

Muut terbinafiinin kanssa samanaikaisesti käytettävät lääkkeet, jotka eivät aiheuta yhteisvaikutuksia
In vitro -tutkimusten ja terveillä koehenkilöillä tehtyjen tutkimusten tulosten perusteella terbinafiini ei estä eikä indusoi useimpien CYP450-järjestelmän kautta metaboloituvien lääkkeiden puhdistumaa (esim. terfenadiini, triatsolaami, tolbutamidi tai ehkäisytabletit) lukuun ottamatta lääkkeitä, jotka metaboloituvat CYP2D6:n välityksellä (ks. edellä).

Terbinafiini ei vaikuta antipyriinin eikä digoksiinin metaboliaan.

Terbinafiini ei vaikuttanut flukonatsolin farmakokinetiikkaan. Kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta ei todettu myöskään terbinafiinin ja mahdollisesti samaan aikaan käytettävän kotrimoksatsolin (trimetopriimi ja sulfametoksatsoli), tsidovudiinin eikä teofylliinin kanssa.

Kuukautishäiriöitä (kuten kuukautiskierron epäsäännöllisyyttä, läpäisyvuotoa, välivuotoa, kuukautisten poisjääntiä) on ilmoitettu joissain tapauksissa potilailla, jotka käyttävät terbinafiinitabletteja samanaikaisesti **ehkäisytablettien** kanssa, mutta häiriöiden ilmaantuvuus on samaa luokkaa kuin taustailmaantuvuus pelkästään ehkäisytabletteja käyttävillä potilailla.

Terbinafiini voi vähentää seuraavien lääkkeiden vaikutusta tai pitoisuutta plasmassa

- Terbinafiini lisää **siklosporiinin** puhdistumaa 15 %:lla.

Harvoin on todettu INR- ja/tai protrombiiniajan muutoksia potilailla, jotka saavat terbinafiinia samanaikaisesti **varfariinin** kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläimillä tehdyt sikiötoksisuustutkimukset eivät ole antaneet viitteitä haittavaikutuksista. Koska kliinistä kokemusta käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän, terbinafiinitabletteja ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä oraalista terbinafiinihoitoa ja elleivät äidille mahdollisesti saatavat edut ylitä sikiölle mahdollisesti aiheutuvia riskejä.

Imetys

Terbinafiini erittyy rintamaitoon, joten oraalista terbinafiinihoitoa saavien äitien ei tule imettää.

Hedelmällisyys

Käytöstä ihmisillä ei ole merkityksellistä tietoa. Rotilla tehdyt fertilitteettitutkimukset eivät ole antaneet viitteitä haittavaikutuksista (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 ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä 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 arviointiin)
Veri ja imukudos			Anemia		Neutropenia Agranulosytoosi Trombosytopenia Pansytopenia (ks. kohta 4.4)	
Immuunijärjestelmä					Anafylaktoidiset reaktiot Angioedeema Kutaaninen tai systeeminen lupus erythematosus	Anafylaktinen reaktio Seerumitaudin kaltainen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun väheneminen					
Psyykkiset häiriöt		Masennus	Ahdistuneisuus			Makuaistin häiriöistä johtuvat masentuneisuusoireet
Hermosto	Päänsärky	Makuaistin häiriöt, mm. makuaistin puute** Huimaus	Parestesia Heikentynyt tunto			Hajuaistin puute, pysyvä hajuaistin puute mukaan lukien. Hajuaistin heikkeneminen
Silmät		Näköhäiriöt				Näön hämärtyminen, näöntarkkuuden heikkeneminen
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus			Huono kuulo Kuuloaistin heikkeneminen
Verisuonisto						Vaskuliitti

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Ruoansulatuselintö	Mahan turpoaminen Ruoansulatushäiriöt Pahoinvointi Vatsakipu Ripuli					Haimatulehdus
Maksa ja sappi				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.	
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma Nokkosihottuma		Valoherkkyyshäiriöt (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 Psoriaasityyppisen ihottuman puhkeaminen tai psoriaasin paheneminen Hiustenlähtö	Lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu Lihaskipu					Rabdomyolyyysi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys	Kuume			Influenssan kaltainen sairaus

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Tutkimukset			Painon lasku***			Veren kreatiinifosfokinaasin nousu

* Seuraavat haittavaikutustiedot perustuvat markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin eli terbinafiinia koskeviin spontaaneihin haittavaikutusraportteihin ja kirjallisuudessa kuvattuihin tapauksiin. Haittavaikutuksista ilmoittaminen on vapaaehtoista eikä käyttäjäpopulaation kokoa tunneta, joten kyseisten haittojen esiintymistiheyttä ei voida arvioida luotettavasti ja ne luokitellaan luokkaan ”tuntematon”.

** 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 haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Muutamia yliannostustapauksia (enintään 5 g) on ilmoitettu, joissa potilaalla on ollut päänsärkyä, pahoinvointia, ylävatsan kipua ja huimausta. Yliannostuksen hoidoksi suositellaan lääkkeen poistamista elimistöstä ensisijaisesti antamalla lääkehiiltä. Tarvittaessa annetaan oireenmukaista tukihoidoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Terbinafiini estää spesifisesti sienen sterolibiosynteesiä sen varhaisvaiheessa. Tämä johtaa ergosterolin puutteeseen ja skvaleenin kertymiseen sienisolun, jolloin se kuolee. Terbinafiinin vaikutus perustuu sienen solukalvossa olevan skvaleeniepoksidaasin estoon.

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 *Trichopyton*-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 teho onykomykoosin hoidossa on todettu vasteena kolmeen Yhdysvalloissa/Kanadassa toteutettuun lumekontrolloituun kliiniseen tutkimukseen (SFD301, SF5 ja SF1508) osallistuneilla potilailla, joilla oli varpaiden ja/tai sormien kynsi-infektio.

Ensimmäisessä varpaankynsitutkimuksessa (arviointi viikolla 48; 12 hoitoviikkoa ja 36 seurantaviikkoa hoidon päätyttyä) sieni-infektio parani 70 %:lla potilaista. Paranemisen määritelmään edellytettiin sekä negatiivista KOH-tutkimustulosta että negatiivista viljelytulosta. Hoito oli tehokasta 59 %:lla potilaista (sieni-infektio parani ja kynnestä oli affisioitunut 0 % tai uusi terve kynsi kasvoi > 5 mm). Sieni-infektion paraneminen ja kliininen paraneminen (0 % kynnestä affisioitunut) todettiin 38 %:lla potilaista.

Teho dermatofyyttejä vastaan oli samaa luokkaa toisessa dermatofyyttien aiheuttamaa varpaiden onykomykoosia koskevassa tutkimuksessa, jossa tehtiin myös muita kuin dermatofyyttejä koskeva viljely. Muiden viljelyssä havaittujen taudinaiheuttajien kuin dermatofyyttien patogeenisistä merkitystä ei ole vahvistettu dermatofyyttien aiheuttamassa onykomykoosissa. Tämän yhteyden kliinistä merkitystä ei tunneta.

Sormenkynsitutkimuksessa (arviointi viikolla 24; 6 hoitoviikkoa ja 18 seurantaviikkoa hoidon päätyttyä) sieni-infektio parani 79 %:lla potilaista, hoito oli tehokasta 75 %:lla potilaista ja sieni-infektion paraneminen sekä kliininen paraneminen todettiin 59 %:lla potilaista.

Onykomykoosin onnistunut hoito kesti keskimäärin noin 10 kk ensimmäisessä varpaankynsitutkimuksessa ja 4 kk sormenkynsitutkimuksessa. Ensimmäisessä varpaankynsitutkimuksessa kliininen uusiutumisosuus oli noin 15 % potilailla, joiden tila arvioitiin vähintään 6 kk kuluttua kliinisestä paranemisesta 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

Terbinafiinitablettien tehoa ja turvallisuutta *tinea corporis*- ja *tinea cruris*-infektioiden hoidossa arvioitiin kolmessa kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (4 viikon 5OR-tutkimus, 4 viikon 6-7OR-tutkimus ja 6 viikon 11-21OR-tutkimus).

Kahdessa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (5OR, 6-7OR) arvioitiin terbinafiinin (125 mg x 2) tehoa potilailla, joilla oli todettu *tinea corporis/cruris*. Tutkimuksiin osallistui yhteensä

46 potilasta, jotka satunnaistettiin saamaan terbinafiinia, ja 49 potilasta, jotka saivat lumetta. Ryhmien demografisissa tiedoissa ja anamneesitiedoissa ei ollut merkitsevää eroa. Teho (negatiiviset sienitutkimustulokset ja kliinisten oireiden vähentyminen) arvioitiin 4 viikon kohdalla ja seurantakäynnillä. Sienitutkimuksina käytettiin suoraa mikroskopiaa (natiivinäytteessä todettu sienirihmasto) ja natiivinäytteen sienirihmastoviljelyä (sienikasvuston toteaminen). Molemmissa tutkimuksissa lumetta saaneilla potilailla teho oli minimaalinen verrattuna suun kautta annetun terbinafiinin tehoon hoidon lopussa ja seurannassa. 5OR-tutkimuksessa terbinafiinia (125 mg x 2) saaneista potilaista sieni-infektio oli parantunut 73 %:lla ja kliiniset oireet olivat vähentyneet 54 %:lla hoidon lopussa. Seurantavaiheessa sieni-infektio oli parantunut 89 %:lla potilaista ja kliiniset oireet olivat vähentyneet 62 %:lla. Lumepotilailla osuudet olivat 0 %.

6-7OR-tutkimuksessa terbinafiinia (125 mg x 2) saaneista potilaista sieni-infektio oli parantunut 97 %:lla ja kliiniset oireet olivat vähentyneet 89 %:lla hoidon lopussa. Lumepotilailla sieni-infektio parani 29 %:lla potilaista ja kliiniset oireet vähentyivät 12 %:lla. Seurantavaiheessa todettiin, että sieni-infektio oli parantunut 97 %:lla terbinafiinia (125 mg x 2) saaneista potilaista ja kliiniset oireet olivat vähentyneet 91 %:lla. Lumepotilailla sieni-infektio oli parantunut 37 %:lla ja kliiniset oireet olivat vähentyneet 21 %:lla.

Kolmannessa, 6 viikon pituisessa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (11-21OR) verrattiin terbinafiinin (125 mg x 2) ja griseofulviinin (250 mg x 2) tehoa ja turvallisuutta. Tehoanalyysiin otettiin mukaan 126 potilasta kummastakin ryhmästä. Tutkimuksessa sieni-infektio parani suurella osalla terbinafiinia (125 mg x 2) saaneista potilaista (97 %:lla hoidon lopussa ja 100 %:lla seurantavaiheessa verrattuna 90 %:iin griseofulviinihoidon lopussa ja 94 %:iin seurantavaiheessa). Oireet ja löydökset vähenivät merkitsevästi enemmän terbinafiinihoitoryhmässä hoidon lopussa (93 %) ja seurantavaiheessa (94 %) verrattuna vertailuvalmisteeseen (86 % hoidon lopussa ja 87 % seurantavaiheessa).

Tinea pedis

Kahdessa kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin terbinafiinia (125 mg x 2) lumeseen (39-40OR) ja griseofulviiniin (250 mg x 2) (20OR) jalkasilsan hoidossa. Molempiin tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen, uusiutuva tauti. 39-40OR-tutkimuksessa sieni-infektio parani seurantavaiheessa 65 %:lla terbinafiinihoitoa saaneista potilaista, mutta lumepotilailla vastetta ei saavutettu. 20OR-tutkimuksessa terbinafiinin todettiin olevan hyvin tehokas: 88 % oli parantunut seurantavaiheessa 6 hoitoviikon jälkeen verrattuna 45 %:iin griseofulviinia saaneilla potilailla. Potilaiden paranemisprosentti oli 10 kk kuluttua 94 % verrattuna griseofulviinin 30 % tehoon samassa potilaspopulaatiossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu terbinafiini imeytyy hyvin (> 70 %). Terbinafiinin 250 mg:n kerta-annos sai aikaan keskimäärin 1,3 µg/ml huippupitoisuuden plasmassa 1,5 tunnin sisällä lääkkeen antamisesta. Kerta-annokseen verrattuna terbinafiinin vakaa tilan (70 % vakaa tila saavutetaan noin 28 vuorokaudessa) huippupitoisuus oli keskimäärin 25 % suurempi ja plasman AUC-arvo suureni 2,3-kertaisesti. Plasman AUC-arvon suurenemisen perusteella efektiivisen puoliintumisajan voidaan laskea olevan noin 30 tuntia. Ruoka vaikuttaa kohtalaisesti terbinafiinin biologiseen hyötyosuuteen (AUC-arvo suurenee alle 20 %), mutta vaikutus ei kuitenkaan edellytä annoksen muuttamista.

Jakautuminen

Terbinafiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (99 %). Se diffundoituu nopeasti ihon läpi ja akkumuloituu lipofiiliseen sarveiskerrokseen. Terbinafiini kulkeutuu myös taliin, joten pitoisuudet karvatupissa, hiuksissa ja runsaasti talirauhasia sisältävässä ihosta ovat suuret. On myös näyttöä siitä, että terbinafiini kulkeutuu kynsilevyyn muutamassa viikossa hoidon aloittamisen jälkeen.

Biotransformaatio

Terbinafiini metaboloituu nopeasti ja laajalti ainakin seitsemän CYP-isoentsyymin välityksellä. Siihen vaikuttavat eniten CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 ja CYP2C19.

Eliminaatio

Biotransformaation tuloksena syntyy metaboliitteja, joilla ei ole antimykoottista aktiivisuutta ja jotka erittyvät pääasiallisesti virtsaan. Kolmivaiheinen eliminaatio havaittiin toistuvien annosten ja laajojen verikokeiden jälkeen. Terminaalinen puoliintumisaika oli noin 16,5 vuorokautta.

Biologinen hyötyosuus

Terbinafiinitablettien sisältämän terbinafiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on ensikierron metabolian jälkeen noin 50 %.

Erytisryhmät

Iästä riippuvia kliinisesti merkittäviä muutoksia terbinafiinin vakaan tilan plasmapitoisuuksissa ei ole havaittu, mutta eliminaatio voi olla hidastunut potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa.

Farmakokineettiset kerta-annostuskimukset tapauksissa, joissa potilailla oli ennestään munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) ja lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta, ovat osoittaneet, että terbinafiinin puhdistuma saattaa pienentyä noin 50 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Hiirillä tehdyssä kaksivuotisessa oraalisessa karsinogeenisuustutkimuksessa ei todettu kasvaimia eikä muitakaan hoitoon liittyviä poikkeavia löydöksiä, kun annos oli enintään 130 mg/kg/vrk (koiraat) ja 156 mg/kg/vrk (naaraat). Rotilla tehdyssä kaksivuotisessa oraalisessa karsinogeenisuustutkimuksessa todettiin koiraiden maksatumori-insidenssin suurenemista suurimmalla annostasolla 69 mg/kg/vrk, joka vastasi systeemistä altistusta kliinisessä käytössä. Kasvainten kehittymismekanismeja ei ole vahvistettu, eikä kliinistä merkitystä tiedetä. Muutokset saattavat liittyä peroksisomien proliferaatioon, ja niiden on osoitettu olevan lajispesifisiä, koska niitä ei havaittu hiirillä, koirilla eikä apinoilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa.

Apinoilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa käytettiin suuria annoksia, todettiin verkkokalvolla taittohäiriötä suurimpia annoksia käytettäessä (ei-toksinen vaikutustaso 50 mg/kg). Näitä häiriöitä ilmeni silloin, kun erästä terbinafiinin metaboliittia oli silmäkudoksessa, ja ne katosivat, kun lääkkeen anto lopetettiin. Häiriöihin ei liittynyt histologisia muutoksia.

In vitro ja *in vivo* tehdyt, genotoksisuutta selvittävät standardikokeet eivät antaneet näyttöä mutageenisuudesta tai klastogeenisuudesta.

Haitallisia vaikutuksia fertiiliteettiin tai muihin lisääntymisparametreihin ei todettu rotilla tai kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Hypromelloosi

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Perunatärkkelys

Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tablettipurkki: säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Läpipainopakkaus: pidä läpipainopakkaukset ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Pakkauskoot:

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

Kaikkia pakkauskokoja 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

18991

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.06.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.06.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.09.2019