

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 savi- ja 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 hoitjakson 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

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 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

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 nekrolyysia, 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 selvítettävä ja lääkityksen muuttamista, terbinafiinitablettihoidon 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** lisäsi 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 fertilitetutkimukset 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)
Ruoansulatuselimistö	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. Useimmissä näistä tapauksista potilailla oli taustalla vaikeita sairauksia.	
Iho ja ihonalainen kudος	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)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu Lihaskipu					Rabdomyolyyysi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys	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 tutkimuskeskusta 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

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 sienisoluihin, jolloin se kuolee. Terbinafiinin vaikutus perustuu sienen solukalvossa olevan skvaleeniepoksidaasin estoon.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Terbinafiini on allyyliamiini, jolla on laajakirjoinen vaikutus ihon, hiuspohjan ja kynsien patogeeneihin 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 patogeenisestä 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) lumeeseen (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 Farmakokineetiikka

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

Farmakokineettiset kerta-annostutkimukset 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 oraalisisä 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 oraalisisä 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 taittohäiriöitä 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* tehyt, 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 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

18991

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.06.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.06.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.08.2021

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 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 om särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

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

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

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).

Pediatrisk 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.
- Svårt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

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 under 50 ml/minut eller serumkreatinin på över 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 med läkemedel som inducerar metabolism och hämmas av läkemedel som hämmar cytokrom P450. Om samtidig administrering av sådana läkemedel är nödvändigt kan dosen terbinafintabletter behöva justeras i enlighet med detta.

Följande läkemedel kan öka effekten eller plasmakoncentrationen av terbinafin

- **Cimetidin** minskade clearance av terbinafin med 33 %.
- **Flukonazol** ökade C_{max} och AUC för terbinafin med 52 % respektive 69 % på grund av hämning av både CYP2C9- och CYP3A4-enzymerna. Liknande exponeringsökningar kan uppträda vid samtidig administrering av andra läkemedel som hämmar både CYP2C9 och CYP3A4, såsom **ketokonazol** och **amiodaron**.

Följande läkemedel kan minska effekten eller plasmakoncentrationen av terbinafin

- **Rifampicin** ökade clearance av terbinafin med 100 %.

Effekten av terbinafin på andra läkemedel

Terbinafin kan öka effekten eller plasmakoncentrationen av följande läkemedel

- Terbinafin minskade clearance av intravenöst administrerat **koffein** med 19 %.
- **Föreningar 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 föreningar som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6, t.ex. vissa medlemmar av följande läkemedelsklasser: tricykliska antidepressiva, beta-blockerare, SSRI (selektiva serotoninåterupptagshämmare), antiarytmika (inklusive klasserna 1A, 1B och 1C) och MAO-B hämmare (monoaminoxidashämmare, typ B), särskilt om dessa läkemedel har ett smalt terapeutiskt fönster (se avsnitt 4.4).

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

I studier med friska personer som var 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 utan samverkan eller med obetydlig samverkan med terbinafin

Enligt resultat från studier *in vitro* och hos friska frivilliga har terbinafin obetydlig potential att hämma eller inducera clearance av de flesta läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450-systemet (t.ex. terfenadin, triazolam, tolbutamid eller p-piller) med undantag för läkemedel som metaboliseras via CYP2D6 (se ovan).

Terbinafin påverkar inte clearance av antipyryn eller digoxin.

Terbinafin hade ingen effekt på farmakokinetiken för flukonazol. Vidare förekom ingen kliniskt relevant samverkan mellan terbinafin och de potentiella samtidiga läkemedlen kotrimoxazol (trimetoprim och sulfametoxazol), zidovudin eller teofyllin.

En del fall av menstruationsstörningar (t.ex. oregelbunden menstruation, genombrottsblödning, blödning mellan menstruationerna, utebliven menstruation) har rapporterats hos patienter som tar terbinafintabletter samtidigt med **p-piller**, men förekomsten ligger inom bakgrunds-förekomsten för patienter som enbart tar p-piller.

Terbinafin kan minska effekten eller plasmakoncentrationen av följande läkemedel

- Terbinafin ökade clearance av **ciklosporin** med 15 %.

Sällsynta fall av förändringar av INR- och/eller protrombintiden har rapporterats hos patienter som får terbinafin tillsammans med **warfarin**.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier avseende fostertoxicitet tyder inte på några biverkningar.

Eftersom den kliniska erfarenheten från gravida kvinnor är mycket begränsad bör terbinafintabletter inte användas under graviditet annat än om kvinnans kliniska tillstånd kräver oral behandling med terbinafin och den potentiella nyttan för modern överväger de potentiella riskerna för fostret.

Amning

Terbinafin utsöndras i bröstmjolk: mödrar som behandlas med oral terbinafin bör därför inte amma.

Fertilitet

Det finns ingen relevant information om erfarenheter hos människa. Fertilitetsstudier på råttor tyder inte på några biverkningar (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)*
Blodet och lymfsystemet			Anemi		Neutropeni Agranulocytos Trombocytopeni Pancytopeni (Se avsnitt 4.4)	
Immunsystemet					Anafylaktoida reaktioner Angioödem Kutan eller systemisk lupus erythematosus	Anafylaktisk reaktion Serumsjukelikhande reaktion
Metabolism och nutrition	Aptitförlust					
Psykiska störningar		Depression	Oro			Depressionssymtom som beror på dysgeusi
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Dysgeusi inklusive ageusi** Yrsel	Parestesi Hypoestesi			Anosmi, inklusive permanent anosmi Hyposmi
Ögon		Nedsatt syn				Dimsyn, nedsatt synskärpa
Öron och balansorgan			Tinnitus			Hypoakusi Nedsatt hörsel
Blodkärl						Vaskulit
Magtarmkanalen	Svullen buk Dyspepsi Illamående Magsmärtor Diarré					Pankreatit

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)*
Lever och gallvägar				Leversvikt Leverinflammation Gulsot Kolestas Förhöjda leverenzymmer (se avsnitt 4.4)	Leversvikt, som leder till levertransplantation eller dödsfall. I de flesta fallen hade patienterna allvarliga underliggande sjukdomar.	
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag Urtikaria		Fotosensitivitetsreaktioner (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 symptom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi Myalgi					Rabdomyolys
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Trötthet	Feber			Influensaliknande sjukdom
Undersökningar			Viktninskning***			Förhöjt blodkreatinfosfokinas

* 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.

*** Viktninskning som beror på dysgeusi.

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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Ett fåtal fall av överdosering (upp till 5 g) har rapporterats, vilket visat sig som huvudvärk, illamående, smärta i övre delen av buken och yrsel. Den rekommenderade behandlingen vid överdosering består av eliminering av läkemedlet, främst genom administrering av aktivt kol samt stödjande symtomatisk behandling om nödvändigt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Terbinafin hämmar svampens sterolbiosyntes specifikt i ett tidigt skede. Detta leder till brist på ergosterol och till intracellulär ackumulering av squalen i svampens cellmembran, vilket resulterar i att svampcellen dör. Terbinafin verkar genom att hämma squalenepoxidas i svampens cellmembran.

Farmakodynamisk effekt

Terbinafin är en allylamin med ett 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*. 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 läkemedelsprövningar som utfördes i USA/Kanada (SFD301, SF5 och SF1508).

Resultaten av den första tånagelstudien visade vid bedömning under vecka 48 (12 veckors läkemedelsbehandling och 36 veckors uppföljning efter avslutad behandling) att 70 % av patienterna blivit botade enligt mykologiska kriterier, vilket definierades som negativt utslag vid KOH-prov och samtidigt negativt odlingsresultat. Hos 59 % av patienterna var behandlingen effektiv (mykologisk läkning samt 0 % av nageln angripen eller > 5 mm av den nya nageltillväxten oangripen av svamp); 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 att effekten mot dermatofyterna var liknande. Den patologiska betydelsen av icke-dermatofyter som påvisas i odlingar samtidigt med dermatofyter har inte fastslagits vid onykomykos. Den kliniska betydelsen av denna association är okänd.

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

Genomsnittstiden för framgångsrik behandling av nagelsvamp var cirka 10 veckor 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 tre randomiserade, kontrollerade dubbelblindade multicenterstudier (4-veckorsstudierna 5OR och 6-7OR samt 6-veckorsstudien 11-21OR) 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. Inga signifikanta skillnader förelåg mellan grupperna när det gäller demografiska och anamnestiska uppgifter. Effekten bedömdes enligt negativt resultat i mykologiska tester och klinisk symtomlindring. Bedömningen gjordes vid 4 veckor och under uppföljningsbesöket. För mykologisk testning användes direkt mikroskopering (förekomst av svampmycelier i nativpreparat) samt odling av mycelier ur nativpreparatet (förekomst av svamptillväxt). I båda studierna konstaterades i slutet av behandlingen och vid uppföljningen att effekten hos de patienter som behandlats med placebo var minimal i jämförelse med effekten hos patienter som behandlats med terbinafintabletter. 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 % för 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 % och 12 %. Vid uppföljningen konstaterades att 97 % av patienterna som tagit terbinafin 125 mg två gånger dagligen blivit mykologiskt botade och att 91 % upplevt symtomlindring. Motsvarande siffror i patientgruppen som fick placebo var 37 % och 21 %.

Den tredje studien (11-21OR), en dubbelblindad, randomiserad multicenterstudie i 6-veckor, jämförde effekt och säkerhet av terbinafin 125 mg två gånger dagligen med griseofulvin 250 mg två gånger dagligen. Totalt 126 patienter i båda grupperna ingick i den slutliga resultatanalysen. Prövningen visade att terbinafin 125 mg två gånger dagligen ger en hög andel mykologisk läkning (97 % i slutet av behandlingsperioden och 100 % vid uppföljningen, medan siffrorna för griseofulvin var 90 % respektive

94 %). En signifikant större minskning av kliniska fynd och symtom registrerades i slutet av behandlingen (93 %) och vid uppföljningsbesöket (94 %) bland de patienter som behandlats med terbinafin än bland dem som behandlats med jämförelsepreparatet (86 % respektive 87 %).

Tinea pedis

Två dubbelblindade, kontrollerade studier har utförts där terbinafin 125 mg två gånger dagligen jämförts med placebo (39-40OR) och med griseofulvin 250 mg två gånger dagligen (20OR) för behandling av tinea pedis. Båda prövningarna rekryterade patienter med kliniskt återkommande svampsjukdom. I studien 39-40OR rapporterades mykologisk läkning hos 65 % av patienterna vid tidpunkten för uppföljningsbesöket, medan ingen av placebopatienterna svarade på behandlingen. I studien 20OR visade sig terbinafin vara mycket effektivt: 88 % av patienterna var botade då de undersöktes vid uppföljningen efter 6 veckors behandling, medan motsvarande siffra för patienterna som fick griseofulvin var 45 %. Vid uppföljningen 10 månader senare rapporterades läkning hos 94 % av patienterna, medan effekten för patienterna i gruppen som hade tagit griseofulvin var 30 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Terbinafin absorberas väl efter oral administrering (> 70 %). En engångsdos på 250 mg terbinafin resulterade i genomsnittliga maximala plasmakoncentrationer på 1,3 µg/ml inom 1,5 timmar efter administrering. Jämfört med en engångsdos var den maximala plasmakoncentrationen av terbinafin i genomsnitt 25 % högre och plasma AUC-värdet ökade med faktorn 2,3 vid steady state (70 % steady state uppnås efter cirka 28 dygn). På basis av ökningen i plasma-AUC kan en effektiv halveringstid på 30 timmar räknas ut. Biotillgängligheten av terbinafin påverkas måttligt av mat (ökning av AUC med under 20 %), men inte i så stor grad att detta skulle kräva dosjustering.

Distribution

Terbinafin binder starkt till plasmaproteiner (99 %). Det diffunderar snabbt genom huden och ackumuleras i det lipofila hornlagret. Terbinafin utsöndras också i talg, vilket medför höga koncentrationer i hårfolliklar, hår och talgrik hud. Det finns också bevis för att terbinafin distribueras till nagelplattan inom några veckor efter påbörjad behandling.

Metabolism

Terbinafin metaboliseras snabbt och omfattande av minst sju CYP-isoenzymer, huvudsakligen av CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 och CYP2C19.

Eliminering

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

Biotillgänglighet

Den absoluta biotillgängligheten av terbinafin vid intag av terbinafintabletter är cirka 50 % efter första passage-metabolism.

Särskilda populationer

Inga kliniskt relevanta åldersrelaterade förändringar av plasmakoncentrationen vid steady state har observerats, men eliminationshastigheten av terbinafin kan vara reducerad hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Farmakokinetiska studier med engångsdoser på patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) eller med redan existerande lindrig till svårt nedsatt leverfunktion har visat att clearance av terbinafin kan vara reducerad med ca 50 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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 ca 100 mg/kg/dag. Vid högre orala doser identifierades levern och möjligen också njurarna som potentiella målorgan.

I en tvåårig karcinogenicitetsstudie på mus sågs inga neoplastiska eller andra onormala upptäckter vid doser på upp till 130 mg/kg/dag (hanar) och 156 mg/kg/dag (honor). I en tvåårig karcinogenicitetsstudie på råtta observerades en ökad förekomst av levertumörer hos hanråttor vid den högsta dosnivån på 69 mg/kg/dag, vid vilken systemisk exponering liknade klinisk exponering. Mekanismen för tumörutvecklingen har inte fastställts. Den kliniska relevansen är okänd. Förändringarna, som kan vara relaterade till peroxisomproliferation, har visat sig vara arts specifika eftersom de inte sågs vid karcinogenicitetsstudier på mus, hund eller apa.

Under högdosstudier på apa observerades refraktionsrubbnings i näthinnan vid de högre doserna (icke-toxisk effektnivå på 50 mg/kg). Dessa rubbningar sattes i samband med närvaro av en terbinafinmetabolit i okular vävnad och försvann efter utsättning av läkemedlet. De sattes inte i samband med histologiska förändringar.

Ett antal standardtester avseende genotoxicitet *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 hjälpämnen

Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Hyromellos
Vattenfri kolloidal kiseloxid
Potatisstärkelse
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Burk: förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Blister: blistret förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (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 Anvisningar för användning och hantering samt 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

10.08.2021