

## 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)*

Useimmilla potilailla paranemiseen vaaditaan 6–12 viikon hoito. Alle kolmen kuukauden mittaisia hoitjaksoja voi soveltaa potilaille, joilla on kynsisilsa sormissa tai muissa varpaissa paitsi isossavarpaassa, 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 pitkäaikainen 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 näyttöä siitä, että iäkkäät potilaat tarvitsisivat erilaisia annoksia tai että heillä ilmenisi erilaisia haittavaikutuksia kuin nuoremmilla potilailla. Määrättäessä 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 tehdyssä turvallisuuskatsauksessa (314 lapsipotilasta, terbinafiiniannostus suun kautta) todettiin haittavaikutusprofiilin olevan samanlainen kuin aikuisilla. Näyttöä uusista, epätavallisista tai vakavammista haitoista verrattuna aikuisilla todettuihin ei havaittu. Tiedot ovat kuitenkin rajalliset eikä terbinafiinin käyttöä lapsilla suositella.

#### *Antoreitti*

Suun kautta

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **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 terbinafiinihoidon 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. kohta 4.8).

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan välittömästi, jos heillä ilmenee jokin seuraavista merkeistä tai oireista: kutina, selittämätön jatkuva pahoinvointi, 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-annostutkimukset potilailla, joilla oli jokin todettu maksasairaus, ovat osoittaneet terbinafiinin puhdistuman voivan vähentyä noin 50 %.

#### *Vaikutukset ihoon*

Vakavia ihoreaktioita (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekroosi) on raportoitu hyvin harvoin potilailla, jotka saivat terbinafiinihoitoa. Jos potilaalla esiintyy pahenevaa ihottumaa, on terbinafiinihoito lopetettava.

#### *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 terbinafiinihoidon keskeyttäminen.

#### *Munuaisten toiminta*

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

Terbinafiinin käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, joilla on psoriaasi tai *lupus erythematosus*, sillä erittäin harvoissa tapauksissa on raportoitu *lupus erythematosuksen* sekä psoriaasin pahenemista.

### 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**

Metabolialla indusoivat lääkkeet voivat kiihdyttää terbinafiinin plasmapuhdistumaa ja sytokromi P450:tä estävät lääkkeet voivat estää sitä. Jos tällaisten lääkkeiden samanaikainen antaminen on välttämätöntä, terbinafiiniannoksen 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-entsyymien estosta. Vastaavaa altistumisen lisääntymistä voi esiintyä, jos samanaikaisesti terbinafiinin kanssa käytetään muita lääkkeitä, jotka estävät 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. entsyymien välityksellä pääasiallisesti metaboloituvien lääkkeiden käytön kannalta, esim. jotkut trisykliset masennuslääkkeet, beetasalpaajat, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), 1A-, 1B- ja 1C-ryhmän rytmihäiriölääkkeet ja B-tyypin MAO-estäjät. Tämä koskee etenkin tapauksia, joissa edellä mainittujen lääkkeiden terapeuttinen indeksi on kapea (ks. kohta 4.4).

Terbinafiini pienensi desipramiinin puhdistumaa 82 %.

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

Yksittäistapauksissa on havaittu INR- ja/tai protrombiiniajan muutoksia potilailla, jotka käyttävät terbinafiinia ja varfariinia samanaikaisesti.

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

### Raskaus

Koska kliinistä kokemusta raskaana olevien naisten hoidosta on vain hyvin rajallisesti, terbinafiinia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen 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

Eläimillä suoritettut 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 vältettävä ajamista ja koneiden käyttämistä.

## 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu kliinisissä kokeissa tai valmisteen markkinoilletulon jälkeen ilmoitetuista raporteista.

Haittavaikutukset (taulukko 1) on luokiteltu esiintymistiheyden 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)

Taulukko 1

<b>Veri ja imukudos</b>	
hyvin harvinaiset tuntematon	neutropenia, agranulosytoosi, trombosytopenia, pansytopenia anemia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
hyvin harvinaiset tuntematon	anafylaksian kaltaiset reaktiot, angioedeema, ihoon kohdistuva tai systeeminen <i>lupus erythematosus</i> anafylaktiset reaktiot, seerumitaudin kaltaiset reaktiot
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
hyvin yleiset	heikentynyt ruokahalu
<b>Psykkiset häiriöt</b>	
tuntematon	ahdistuneisuus*, masentuneisuus*
<b>Hermosto</b>	
yleiset melko harvinaiset hyvin harvinaiset tuntematon	päänsärky makuaisin heikkeneminen**, makuaisin puute** huimaus, parestesia, hypestesia hajuaistin puute
<b>Kuulo- ja tasapainoelin</b>	
hyvin harvinaiset tuntematon	huimaus hypoakusia, heikentynyt kuulo, tinnitus

<b>Verisuonisto</b>	
tuntematon	vaskuliitti
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
hyvin yleiset	vatsan turvotus, dyspepsia, pahoinvointi, vatsakipu, ripuli, vatsan täysinäisyyden tunne, ruokahaluttomuus
tuntematon	pankreatiitti
<b>Maksa ja sappi</b>	
harvinaiset	vakavat maksan toimintahäiriötapaukset. Jos maksan toiminta häiriintyy, terbinafiinihoito pitää lopettaa (ks. myös kohta 4.4).
tuntematon	maksaentsyymiarvojen nousu hepatiitti, keltatauti, kolestaasi
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
hyvin yleiset	ei-vakavat ihoreaktiot (ihottumat, nokkosihottuma)
hyvin harvinaiset	vakavat ihoreaktiot, kuten <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti ja yleistynyt ihottumainen märkärakkulaisuus (AGEP); psoriaasinkaltaisten oireiden puhkeaminen tai psoriaasin paheneminen
tuntematon	Jos eteneviä ihottumareaktioita ilmenee, on terbinafiinihoito keskeytettävä. alopesia valoherkkyysoireet, valoihottuma, valoherkkyydestä johtuvat allergiset reaktiot ja monimuotoinen valoihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
hyvin yleiset	nivelkipu, lihaskipu
tuntematon	rabdomyolyyysi
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
hyvin harvinaiset	kuukautisten epäsäännöllisyys, läpäisyvuodot
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
harvinaiset	huonovointisuus
hyvin harvinaiset	uupumus
tuntematon	influenssankaltainen sairaus, kuume
<b>Tutkimukset</b>	
tuntematon	kreatiniinifosfokinaasiarvon nousu veressä, painon lasku***

\* makuaistin häiriöistä 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 jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Joitakin 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 OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ihotautilääkkeet, systeemisesti käytettävät sienilääkkeet  
ATC-koodi: D01BA02

Terbinafiini on allyyliamiini, jolla on laajakirjoinen antimykoottinen vaikutus. Pieninäkin pitoisuuksina terbinafiinilla on fungisidinen teho dermatofyytteihin, homesieniin ja tiettyihin dimorfisiin sieniin. Vaikutus hiivasieniin on joko fungisidinen tai fungistaattinen lajin mukaan.

Terbinafiini häiritsee selektiivisesti varhaisessa vaiheessa sienen sterolibiosynteesiä. Tämä johtaa ergosterolin puutteeseen ja skvaleenin kerääntymiseen sienen solukalvon sisään ja edelleen sienisolun kuolemaan. Terbinafiinin vaikutus perustuu sienen solukalvossa olevan entsyymien, skvaleeniepoksidaasin, estämiseen. Skvaleeniepoksidaasi ei ole kytkeytynyt sytokromi P450 -järjestelmään.

Suun kautta otettuna terbinafiini kertyy ihoon sellaisina pitoisuuksina, joilla on fungisidinen vaikutus.

### 5.2 Farmakokinetiikka

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 terbinafiinin huippupitoisuus oli noin 25 % korkeampi ja plasma-AUC suureni 2,3-kertaiseksi verrattuna kerta-annokseen. Plasma-AUC:n suurenemisesta voidaan laskea noin 30 tunnin tehokas puoliintumisaika. Ruoka vaikuttaa terbinafiinin hyötyosuuteen kohtalaisesti (AUC suurenee vähemmän kuin 20 %), mutta ei niin paljoa, että annosta pitäisi säätää. Terbinafiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. Terbinafiini leviää nopeasti ihon läpi ja konsentroituu lipofiiliseen sarveiskerrokseen.

Terbinafiinia erittyy myös taliin, jolloin karvatuppiin, ihokarvoihin ja hiuksiin sekä paljon talia sisältäviin ihokohtiin kertyy suuria terbinafiinipitoisuuksia. Terbinafiinin on osoitettu myös kulkeutuvan kynsilevyyn muutaman viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Terbinafiini metaboloituu nopeasti ja laajalti CYP-isoentsyymien välityksellä, pääasiassa CYP2C9:n, CYP1A2:n, CYP3A4:n, CYP2C8:n ja CYP2C19:n

välityksellä. Biotransformaation seurauksena muodostuu metaboliitteja, jotka eivät vaikuta sieniin, ja ne erittyvät suurimmaksi osaksi virtsaan.

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 <50ml/min) tai ennestään maksan vajaatoimintaa, terbinafiinin puhdistuma voi pienentyä 50 %.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehdyissä (enintään vuoden kestäneissä) pitkäaikaistutkimuksissa 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 munuaisiin.

Hiiressä tehdyssä, kaksi vuotta kestäneessä oraalisessa karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu neoplastisia tai muita epänormaaleja löydöksiä, jotka olisivat johtuneet hoidosta. Tutkimuksessa käytettiin enintään 130 (urokset) ja 156 (naaraat) mg/kg:n vuorokausiannoksia. Rotilla tehdyssä, kaksi vuotta kestäneessä oraalisessa karsinogeenisuustutkimuksessa 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.

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

Hedelmällisyyteen tai muihin lisääntymisparametreihin kohdistuvia haittavaikutuksia ei havaittu rotilla tai kaneilla tehdyissä tutkimuksissa.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1. Apuaineet

mikrokiteinen selluloosa  
hypromelloosi  
natriumtärkkelysglykolaatti  
kolloidinen hydratoitu piidioksidi  
magnesiumstearaatti



## **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3. Kesto aika**

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 välttämättä 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**

3.2.2021

## 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 hjälpämnen, 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 onykomykos (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 administreringsätt

##### 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 tånaglarna, 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 tabletter rekommenderas inte till patienter med någon kronisk eller aktiv leversjukdom (se avsnitt 4.4).

#### *Nedsatt njurfunktion*

En behandling med Terbinafin ratiopharm 250 mg tabletter 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).

#### *Pediatrik population*

I en säkerhetsöversikt (gällande peroral administrering av terbinafin till 314 pediatrika 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.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **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 4.8).

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

Patienter som upplever symtom 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) har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med terbinafin. Vid fall av progressivt hudutslag, ska behandlingen avbrytas.

#### *Inverkan på blodbild*

Mycket sällsynta fall av störningar i blodbild (neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni, pancytopeni) har rapporterats hos patienter som fått terbinafin. Orsakerna till eventuella störningar i blodbild ska utredas hos alla patienter som behandlas med terbinafin, och eventuella förändringar i medicineringsövervakning ska 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).

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

### Hjälpämne

#### *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 inhiberar cytokrom 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 metabolism 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), antiarytmika 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 %.

#### 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.

## **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 bröstmjölks hos människa. Kvinnor som behandlas med peroralt terbinafin ska därför inte amma.

### Fertilitet

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 (i tabell 1) har grupperats enligt förekomst på följande sätt. Biverkningarna presenteras med den mest frekventa först.

Mycket vanliga:  $\geq 1/10$

Vanliga:  $\geq 1/100, < 1/10$

Mindre vanliga:  $\geq 1/1\ 000, < 1/100$

Sällsynta:  $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$

Mycket sällsynta:  $< 1/10\ 000$

ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

Tabell 1

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mycket sällsynta:	Neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni, pancytopenia
Ingen känd frekvens:	Anemi
<b>Immunsystemet</b>	
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
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mycket vanliga:	Minskad aptit
<b>Psykiska störningar</b>	
Ingen känd frekvens:	Ångest*, depression*
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga:	Huvudvärk
Mindre vanliga:	Försämrat smaksinne**, förlust av smaksinnet**
Mycket sällsynta:	Svindel, parestesier, hypoestesi
Ingen känd frekvens:	Förlust av luktsinnet
<b>Öron och balansorgan</b>	
Mycket sällsynta:	Yrsel
Ingen känd frekvens:	Hypoakusi, nedsatt hörsel, tinnitus
<b>Blodkärl</b>	
Ingen känd frekvens:	Vaskulit
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga:	Svullen buk, dyspepsi, illamående, buksmärtor, diarré, mättnadskänsla, aptitlöshet
Ingen känd frekvens:	Pankreatit

<b>Lever och gallvägar</b>	
Sällsynta:	Allvarliga störningar i leverns funktion. Vid fall av leverfunktionsstörningar ska behandlingen med terbinafin avbrytas (se även avsnitt 4.4). Förhöjda leverenzymvärden.
Ingen känd frekvens:	Hepatit, gulsot, kolestas
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket vanliga:	Icke-allvarliga hudreaktioner (hudutslag, nässelutslag)
Mycket sällsynta:	Allvarliga hudreaktioner som <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP); psoriasisliknande symtom eller förvärrad psoriasis; alpoeci
Ingen känd frekvens:	Vid fall av progressiva hudreaktioner ska behandlingen med terbinafin avbrytas. Ljuskänslighetsreaktioner, ljuseksem, allergiska reaktioner på grund av ljuskänslighet, polymorfa ljusutslag
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Mycket vanliga:	Ledsmärter, muskelsmärter
Ingen känd frekvens:	Rabdomyolys
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Mycket sällsynta:	Oregelbundna menstruationer, genobrottsblödningar
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Sällsynta:	Sjukdomskänsla
Mycket sällsynta:	Utmattning
Ingen känd frekvens:	Influensaliknande symtom, feber
<b>Undersökningar</b>	
Ingen känd frekvens:	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet, viktnedgång***

\* Ångest och depressiva symtom 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](http://www.fimea.fi)

## 4.9 Överdoser

### Symtom

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

### Åtgärder vid fall av överdosering

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

Terbinafin är en allylamin med brett antimykotiskt spektrum. 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 squalenepoxidase, som finns i svampens cellmembran. Squalenepoxidase har ingen relation till cytokrom P450-systemet.

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

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Peroralt administrerat terbinafin suggs upp väl (> 70 %), och den absoluta biotillgängligheten av terbinafin-tabletter 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 var den maximala halten i plasma cirka 25 % högre än efter en engångsdos, och plasma-AUC var 2,3 gånger större. Ökningen av plasma-AUC kan beräknas leda till en effektiv halveringstid på cirka 30 timmar. 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. Terbinafin binds kraftigt till plasmaproteiner. Terbinafin suggs 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. 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. Dessa utsöndras huvudsakligen i urinen.

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 terbinafin-clearance kan minska med 50 % hos patienter med njurinsufficiens (kreatininclearance < 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 arts specifika, eftersom de inte sågs vid karcinogenicitetsstudier på mus, hund eller apa.

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

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 hjälpämnen

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 tabletter.  
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**

3.2.2021