

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Terbinafin Nycomed, 250 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 250 mg terbinafiini (terbinafiinvesinikkloriidina).

INN. *Terbinafinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge, ümar tablett, mille mõlemal poolel on poolitusjoon ja ühel poolel märgistus „T“ ja „1“.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Terbinafiinile tundlike seente poolt põhjustatud naha seeninfektsioonid (*tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea pedis*).

Dermatofüütide poolt põhjustatud küünte seeninfektsioonid.

Seentevastaste ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tavaline annus täiskasvanule on 250 mg üks kord ööpäevas.

Ravi kestus sõltub näidustusest ja infektsiooni raskusest.

Nahainfektsioonide korral on soovitatav ravi kestus:

Tinea pedis (interdigitaalne ja plantaarne vorm): 2...6 nädalat.

Tinea corporis: 2...4 nädalat.

Tinea cruris: 2...4 nädalat.

Juustega kaetud peanaha infektsioonide korral on soovitatav ravi kestus:

Tinea capitis (esineb peamiselt lastel): 4 nädalat.

Infektsiooninähtude ja sümptomite täielik taandarenemine võib ilmneda alles mitu nädalat pärast mükoloogilist paranemist.

Onühhomükoosi korral kestab enamikel patsientidest tulemuslik ravi 6...12 nädalat. Sõrmeküüne seeninfektsioonide korral piisab enamikel juhtudel 6-nädalasest ravist. Varbaküüne seeninfektsioonide korral piisab enamikel juhtudel 12-nädalasest ravist, ehkki mõned patsiendid võivad vajada pikemat ravi (6 kuud ja enam). Aeglane küünekasv esimestel ravinädalatel võib osutada kestvama ravi vajadusele.

Täiendav informatsioon patsientide erirühmade kohta.

Lapsed.

Andmed terbinafiini ohutuse ja efektiivsuse kohta lastel on piiratud.

Alla 2-aastastel lastel ei ole terbinafiini ohutus ja efektiivsus tõestatud.

Vanematel lastel arvutatakse terbinafiini ööpäevane annus kehakaalust lähtuvalt:

20...40 kg: 125 mg ($\frac{1}{2}$ 250 mg tabletti) üks kord ööpäevas;

>40 kg: 250 mg üks kord ööpäevas.

250 mg tablett ei sobi toimeaine suure sisalduse tõttu lastele kehakaaluga alla 20 kg.

Eakad patsiendid

Puuduvad andmed selle kohta, et eakad patsiendid vajaksid teistsuguseid annuseid või et neil oleks oodata teistsuguseid kõrvaltoimeid kui noorematel täiskasvanud patsientidel. Antud eagrupid tuleb terbinafiini kasutamisel arvestada võimalike maksa- või neerufunktsiooni häiretega (vt lõik 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

Terbinafin Nycomed tablette ei soovitata kasutada kroonilise või aktiivse maksahaigusega patsientidel (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel ei ole terbinafiini kasutamist piisavalt uuritud, mistõttu seda ei soovitata (vt lõik 4.3, 4.4 ja 5.2).

Terbinafiini võib võtta koos toidu või joogiga. Tabletid tuleb neelata tervelt koos piisava hulga vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus terbinafiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske maksapuudulikkus.

Raske neerupuudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Harvadel juhtudel on terbinafiin põhjustanud kolestaasi ja hepatiiti, tavaliselt on seda täheldatud esimese kahe kuu vältel pärast ravi alustamist. Maksafunktsiooni häirele viitavate sümptomite, nagu näiteks nahasügelus, ebaselge põhjusega kestab iiveldus, isutus, väsimus, ikterus, oksendamine, jõuetus, kõhuvalu, tume uriin või hele väljaheide, ilmnemisel tuleb terbinafiinravi lõpetada (vt lõik 4.8).

Väga harva on terbinafiini tablettidega ravitud patsientidel kirjeldatud raske maksapuudulikkuse juhtusid (mõned on lõppenud surmaga või vajanud maksa siirdamist). Enamikel maksapuudulikkuse juhtudel esinesid patsientidel tõsised süsteemsed haigused ning põhjuslik seos terbinafiini kasutamisega oli ebakindel (vt lõik 4.8).

Ühekordse annustamisega farmakokineetilised uuringud olemasoleva maksahaigusega patsientidel on näidanud, et nimetatud patsientidel on terbinafiini eritumine umbes 50% võrra aeglasem. Ägeda või kroonilise maksahaigusega patsientidel ei ole prospektiivsetes kliinilistes uuringutes terbinafiini kasutatud ja seetõttu ei ole terbinafiini kasutamine antud patsientidel soovitatav.

Neeru kahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens alla 50 ml/min või seerumi kreatiniinisaldus üle 300 µmol/l) ei ole terbinafiini kasutamist piisavalt uuritud, mistõttu seda ei soovitata (vt lõik 5.2).

Terbinafiini kasutavatel patsientidel on väga harva kirjeldatud raskekujulisi nahareaktsioone (nt Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs). Kui tekib progresseeruv nahalööve, tuleb ravi Terbinafin Nycomed tablettidega katkestada.

Terbinafiini tuleb ettevaatusega kasutada psoriaasiga patsientidel, kuna mõnedel juhtudel on tekkinud psoriaasi ägenemine.

Terbinafiini kasutavatel patsientidel on väga harva kirjeldatud muutusi verepildis (neutropeenia, agranulotsütoos, trombotsütopeenia, pantsütopeenia). Tuleb hinnata terbinafiiniga ravitud patsientidel tekkivate verepildi muutuste etioloogiat ning kaaluda võimalikku raviskeemi muutmist, sealhulgas Terbinafin Nycomed tablettidega ravi lõpetamist.

In vitro ja *in vivo* uuringud on näidanud, et terbinafiin on CYP2D6 isoensüümi inhibiitor. Seetõttu tuleb jälgida patsiente, kes samaaegselt terbinafiiniga kasutavad peamiselt CYP 2D6 isoensüümi osalusel metaboliseeruvaid kitsa terapeutilise vahemikuga ravimeid, nt tritsüklilised antidepressandid, β-blokaatorid, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, antiarütmikumid (1A, 1B ja 1C klass) ja B-tüüpi MAO inhibiitorid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tsütokroom P450 metabolismi indutseerivad ravimid (näiteks rifampitsiin) kiirendavad ja tsütokroom P450 metabolismi inhibeervad ravimid (näiteks tsimetidiin) aeglustavad terbinafiini kliirensit vereplasmast. Juhul, kui nimetatud ravimite samaaegne kasutamine on vajalik, võib olla vajalik terbinafiini annuse korrigeerimine.

In vitro uuringud on näidanud, et terbinafiin inhibeeri CYP2D6 poolt vahendatud metabolismi. Kliinilises praktikas võib see omada tähtsust selliste kitsa terapeutilise vahemikuga ravimite korral, mis metaboliseeruvad nimetatud isoensüümi vahendusel, nagu näiteks tritsüklilised antidepressandid, β -blokaatorid, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, antiarütmikumid (1A, 1B ja 1C klass) ja B-tüüpi MAO inhibiitorid.

In vitro katsed ja uuringud tervete vabatahtlikega on näidanud, et terbinafiin võib vähesel määral inhibeeri või indutseeri enamike tsütokroom P450 ensüümide poolt metaboliseeritavate ravimite (näiteks tsüklosporiin, tolbutamiid, terfenadiin, triasolaam, suukaudsed rasestumisvastased preparaadid) kliirensit. Üksikjuhtudel on naistel, kes samaaegselt on kasutanud terbinafiini ja suukaudseid rasestumisvastaseid preparaate, täheldatud menstruaaltsükli häireid (verejooks menstruatsioonidevahelisel perioodil, ebakorrapärane menstruaaltsükkel).

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Loomkatsetes ei ole terbinafiinil leitud kahjulikku toimet lootele ega loomade viljakusele.

Terbinafiini kasutamise kogemus rasedatel on piiratud, seetõttu ei tohi terbinafiini raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu emale ületab võimaliku ohu lootele.

Terbinafiin eritub rinnapiima, seetõttu ei tohi terbinafiini rinnaga toitmise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiendid, kellel tekib kõrvaltoimena peeringlus, peaksid hoiduma autojuhtimisest või masinatega töötamisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Üldiselt on terbinafiin hästi talutav. Kõrvaltoimed on tavaliselt kerged kuni mõõdukad ja mööduva iseloomuga.

Esinemissagedus: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), kaasa arvatud üksikjuhud.

Seedetrakti häired

Väga sage: täiskõhutunne, isutus, düspepsia, iiveldus, nõrk kõhuvalu, kõhulahtisus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: kerged nahareaktsioonid (lööve, urtikaaria).

Väga harv: rasked nahareaktsioonid (nt Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermolüüs, äge generaliseerunud eksantemaatiline pustuloos); juuste väljalangemine, kuigi seos terbinafiini kasutamisega ei ole kindel; psoriaasi sarnane lööve või psoriaasi ägenemine.

Progresseeruva nahareaktsiooni tekkimisel tuleb terbinafiini kasutamine lõpetada.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga sage: artralgia, müalgia.

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu.

Aeg-ajalt: maitsetundlikkuse häired, sh selle kadumist, mis tavaliselt taastub mõne nädala jooksul pärast ravi lõppu. Üksikudel juhtudel on maitsetundlikkuse häire kestnud kauem. Isutus on mõnel juhul põhjustanud kehakaalu olulise languse.

Väga harv: paresteesia, hüpesteesia, peeringlus.

Maksa ja sapiteede häired

Harv: maksatalitluse häired (kolestaas, hepatiit), sh väga harvadel juhtudel tõsine maksapuudulikkus (mis on mõnel juhul lõppenud surmaga või vajanud maksa siirdamist). Enamikul maksapuudulikkuse juhtudest oli patsiendil tõsine kaasuv haigus ning põhjuslik seos Terbinafin Nycomed tablettidega polnud kindel.

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: anafülaktoidsed reaktsioonid (sh angioödeem), naha- ja süsteemne erütematoosne luupus.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: neutropeenia, agranulotsütoos, trombotsütopeenia, pantsütopeenia.

Psühhiaatrilised häired

Väga harv: depressioon, ärevus.

Üldised häired

Väga harv: väsimus.

4.9 Üleannustamine

On teateid üksikutest terbinafiini üleannustamise (kuni 5 g) juhtumitest, mille tagajärjel tekkis peavalu, iiveldus, valu ülakõhus ja peapööritus. Üleannustamise korral on soovitatav manustada aktiivsütt ja vajadusel rakendada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: seentevastased ained süsteemseks kasutamiseks, ATC-kood: D01BA02.

Terbinafiin on allüülamiin, millel on lai fungitsiidne toimespekter. Kliiniliselt kasutatakse terbinafiini järgmiste dermatofüütinfektsioonide raviks: *Trichophyton* (*T. Rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. Tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*. Pärmseentesse avaldab terbinafiin liigist sõltuvalt kas fungitsiidset või fungistaatilist toimet.

Terbinafiini toime aluseks on ensüüm skvaleenepoksüdaasi inhibeerimine seeneraku membraanis. Skvaleenepoksüdaas ei ole seotud tsütokroom P450 süsteemiga. Terbinafiin mõjutab spetsiifiliselt seene sterooli biosünteesi selle varases staadiumis. See viib ergosterooli puudusele ja skvaleeni kumuleerumisele raku sees, mille tulemusena seenerakk hävib.

Suu kaudu manustamisel kontsentreerub terbinafiin nahka, juustesse ja küüntesse sellises koguses, mis on piisav fungitsiidse toime avaldamiseks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast ühekordset 250 mg terbinafiini manustamist saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas (0,97 µg/ml) kaks tundi pärast manustamist. Imendumise poolväärtusaeg on 0,8 tundi ja jaotumise poolväärtusaeg 4,6 tundi. Toit ei mõjuta oluliselt terbinafiini biosaadavust.

Terbinafiin seondub plasmavalkudega suures ulatuses (99%). Ravim tungib kiiresti nahka ja kontsentreerub selle lipofiilsesse sarvkihti. Terbinafiin eritub ka rasusse, mistõttu juuksefolliikulites, juustes ja naharasus on kontsentratsioon kõrge. Ravi esimeste nädalate jooksul jaotub terbinafiin ka küüneplaati.

Terbinafiin metaboliseerub kiiresti ja ulatuslikult maksas vähemalt seitsme CYP isoensüümi poolt, eelkõige aga CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 ja CYP2C19 vahendusel. Terbinafiini metaboliitidel puudub seentevastane toime ja need erituvad peamiselt uriiniga. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on umbes 17 tundi. Toimeaine kumuleerumist ei ole täheldatud. Terbinafiin ei mõjuta hormoonide ega teiste ravimite metabolismi. Ealisi muutusi terbinafiini tasakaalukontsentratsiooni plasmasisalduses ei ole täheldatud, kuid kahjustunud neeru- või maksafunktsiooniga haigetel võib olla vähenenud ravimi eliminatsiooni kiirus, mille tulemuseks on terbinafiini sisalduse suurenemine veres. Maksahaigusega patsientidel teostatud farmakokineetika uuringud näitasid terbinafiini tablettide ühekordse annuse manustamisel kliirensi kuni 50% vähenemist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pikaaegsetes uuringutes (kuni 1 aasta) rottidel ja koertel ei täheldatud kummalgi liigil toksilisi toimeid suukaudsete terbinafiini annuste korral kuni 100 mg/kg/ööpäevas. Suurte suukaudsete annuste korral olid sihtorganiteks maks ja ilmselt ka neerud.

Kaheaastases kartsinogeensusuuringus hiirtel ei täheldatud terbinafiinil annustes kuni 130 mg/kg/ööpäevas (isastel) ja 156 mg/kg/ööpäevas (emastel) neoplastilisi ega teisi ravimiga seotud muutusi. Kaheaastases kartsinogeensusuuringus rottidel leiti isasrottidel suurima manustatud annuse (69 mg/kg/ööpäevas) korral maksakasvajate esinemissageduse suurenemine. Antud leid, mis arvatakse olevat seotud peroksisoomi proliferatsiooniga, on ilmselt liigispetsiifiline, sest seda ei ole täheldatud hiirtel, koertel ega ahvidel läbi viidud kartsinogeensusuuringutes.

Ahvidel suurte terbinafiini annustega läbi viidud uuringus täheldati kõrgeimate annuste korral silma võrkkesta refraktaarsushäireid (mittetoksilise toime ülempiir oli 50 mg/kg). Nimetatud häired olid seotud ühe terbinafiini metaboliidi olemasoluga silma kudedes ning möödusid pärast terbinafiini manustamise lõpetamist. Histoloogilisi muutusi silma kudedes ei täheldatud.

8-nädalase ravimi suukaudse manustamise uuringus noorte rottidega oli mittetoksiline annus ligiakudu 100 mg/kg/ööpäevas, mille puhul oli ainsaks leiuks maksa kaalu vähene suurenemine, samal ajal kui täisikka jõudvatel koertel täheldati annuste >100 mg/kg/ööpäevas kasutamisel (AUC väärtused umbes 13x (isased) ja 6x (emased) suuremad kui lastel) kesknärvisüsteemi häirete nähtusid, sh ühekordseid krambiepisoode üksikutel loomadel. Sarnaseid leide on täheldatud suure süsteemse ekspositsiooni korral pärast terbinafiini veenisest manustamist täiskasvanud rottidele ja ahvidele.

Standardsetes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisusuuringutes ei ole terbinafiinil leitud mutageenset ega klastogeenset toimet.

Rottidel ja küülikutel läbi viidud viljakus- ja reproduktiivsusuuringutes ei ole kahjulikke toimeid leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos
Kroskarmelloosnaatrium
Kolloidne ränidioksiid
Hüpromelloos
Magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

14, 28, 56 ja 98 tabletti PVC/PVdC/alumiinium blisterpakendis või HDPE plastikpurgis.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Pharma AS
Jaama 55B
63308 Põlva
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

493705

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.09.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.09.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2013