

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Terbinafine Olainfarm 250mg, tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 250 mg terbinafiini (vesinikkloriidina).  
INN. *Terbinafinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett

Valge piklik tablett, mille mõlemal küljel on poolitusjoon.  
Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

- Naha ja küünte seeninfektsioonide ravi: *Tinea corporis*, *Tinea cruris* ja *Tinea pedis* ravi, kui haiguse asukoht, raskusaste ja ulatus õigustavad suukaudse ravi kasutamist.
- Dermatofüütide poolt põhjustatud onühhomükoosi ravi.

Märkus. Erinevalt lokaalsest, ei toimi suukaudselt manustatav terbinafiin *Pityriasis versicolor`*isse. Mikroobide resistentsuse ja seentevastaste ravimite kasutamisel ja määramisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Täiskasvanud: 250 mg (1 tablett) üks kord ööpäevas.

Ravi kestus on erinev, sõltuvalt näidustustest ja infektsiooni raskusastmest.

#### ***Naha infektsioonid***

Soovitav ravikuuride kestus *Tinea pedis*, *Tinea corporis* ja *Tinea cruris* korral on 2...4 nädalat. *Tinea pedis* (interdigitaalne, plantaarne/mokassiintüüpi): soovitatav raviperiood võib olla kuni 6 nädalat.

Infektsiooni nähud ja sümptomid võivad täielikult kaduda alles mitu nädalat pärast mükoloogilist ravi.

#### ***Onühhomükoos***

Enamiku patsientide puhul kestab efektiivne ravi 6 ... 12 nädalat.

#### *Sõrmeküünte onühhomükoos*

Enamikul sõrmeküünte seeninfektsiooni juhtudest piisab 6-nädalasest ravist.

#### *Varbaküünte onühhomükoos*

Enamikul varbaküünte seeninfektsiooni juhtudest piisab 12-nädalasest ravist.

Patsiendid, kelle küüned kasvavad aeglaselt, võivad vajada pikemat raviperioodi (6 kuud või kauem). Optimaalne kliiniline ravitulemus on nähtav alles mitu kuud pärast mükoloogilist ravi ja ravi lõpetamist. See periood on vajalik terve küünekoje välja kasvamiseks.

#### Lisateave patsientide erigruppide kohta

##### *Maksakahjustus*

Terbinafiini tablette ei soovitata kasutada kroonilise või aktiivse maksahaigusega patsientidel (vt lõik 4.4).

##### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole terbinafiini tablettide kasutamist piisavalt uuritud, mistõttu seda ei soovitata antud populatsioonis (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

##### *Eakad*

Puuduvad tõendid selle kohta, et eakad patsiendid vajaksid teistsuguseid annuseid või et neil oleks oodata teistsuguseid kõrvaltoimeid kui noorematel patsientidel. Terbinafiini tablettide määramisel selle vanusegrupi patsientidele tuleb arvestada võimalike eelnevate maksa- või neerufunktsiooni häiretega (vt lõik 4.4).

##### *Lapsed*

Terbinafiini 250 mg tablette ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel (<18-aastased), kuna puuduvad kogemused selles vanusegrupis.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Maksafunktsioon

Terbinafiini tabletid ei ole soovitatavad kroonilise või ägeda maksahaigusega patsientidele. Enne terbinafiini tablettide väljakirjutamist tuleb teha maksafunktsiooni test. Kuna patsientidel, kellel esineb või ei esine eelnev maksahaigus, võib tekkida hepatotoksilisus, on soovitatav korrapäraselt kontrollida maksafunktsiooni (pärast 4...6 nädalast ravi). Ravi terbinafiiniga tuleb kohe katkestada, kui maksafunktsiooni testi tulemused on tõusnud.

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

Patsienti, kellele terbinafiini tablette määratakse, tuleb hoiatada viivitamatult teatama kõigist ebaselge põhjusega kestva iivelduse, söögiisu vähenemise, väsimuse, oksendamise, kõhu parema ülaosa valude või ikteruse, tumeda uriini või heleda rooja nähtudest ja sümptomitest. Patsiendid, kellel sellised sümptomid esinevad, peavad terbinafiini suukaudse manustamise lõpetama ning patsientide maksafunktsiooni tuleb viivitamatult kontrollida.

#### Dermatoloogilised toimed

Terbinafiini tablette kasutataval patsientidel on väga harva kirjeldatud tõsiseid nahareaktsioone (nt Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs). Kui tekib progresseeruv nahalööve, tuleb ravi terbinafiini tablettidega katkestada.

Terbinafiini tuleb ettevaatusega kasutada psoriaasi või erütematoosset luupust põdevatel patsientidel, kuna väga harva on kirjeldatud erütematoosse luupuse juhtumeid.

### Hematoloogilised toimed

Terbinafiini tablette kasutataval patsientidel on väga harva kirjeldatud muutusi verepildis (neutropeenia, agranulotsütoos, trombotsütopeenia, pantsütopeenia). Tuleb hinnata terbinafiini tablettidega ravitud patsientidel tekkivate verepildi muutuste etioloogiat ning kaaluda võimalikku raviskeemi muutmist, sh ravi lõpetamist terbinafiini tablettidega.

### Neerufunktsioon

Neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens alla 50 ml/min või seerumi kreatiniinisaldus üle 300 mikromol/l) ei ole terbinafiini tablettide kasutamist piisavalt uuritud ja seetõttu seda ei soovitata (vt lõik 5.2).

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teiste ravimpreparaatide mõju terbinafiinile

Terbinafiini plasmakliirensit võivad kiirendada ravimid, mis kutsuvad esile metabolismi ning aeglustada ravimid, mis inhibeerivad tsütokroom P450. Kui selliste ravimite koosmanustamine on näidustatud, võib olla vajadus terbinafiini kogust vastavalt sellele korrigeerida.

Järgnevad ravimpreparaadid võivad suurendada terbinafiini toimet või plasmakontsentratsiooni  
Tsimetidiin vähendas terbinafiini kliirensit 33%.

Flukonasooli toimel suurenesid terbinafiini  $C_{max}$  ja AUC vastavalt 52% ja 69% ensüümide CYP2C9 ja CYP3A4 inhibeerimise tõttu. Samasugust ekspositsiooni suurenemist võib esineda juhul, kui samaaegselt terbinafiiniga manustatakse teisi ravimeid, mis inhibeerivad nii CYP2C9 kui CYP3A4, näiteks ketokonasool ja amiodaroon.

Järgnevad ravimpreparaadid võivad vähendada terbinafiini toimet või plasmakontsentratsiooni  
Rifampitsiin suurendas terbinafiini kliirensit 100%.

### Terbinafiini mõju teistele ravimpreparaatidele

*In vitro* katsed ning uuringud tervetel vabatahtlikel on näidanud, et terbinafiin omab ebaolulisel määral pärssivat või kiirendavat mõju enamike tsütokroom P450 süsteemi kaudu metaboliseeruvatele ravimitele (nt terfenadiin, triasolaam, tolbutamiid või suukaudsed kontratseptiivid), välja arvatud need, mis metaboliseeruvad CYP2D6 kaudu (vt allpool).

Terbinafiin ei mõjuta antipüriini ega digoksiini kliirensit.

Terbinafiini tablette ja samaaegselt suukaudselt manustatavaid rasestumisvastaseid tablette kasutataval patsientidel on mõnedel juhtudel täheldatud menstruaaltsükli häireid, kuigi nende häirete esinemissagedus on põhimõtteliselt sarnane ainult kontratseptiive võtvatel naistel esinevate häiretega.

Terbinafiin võib suurendada järgmiste ravimite toimet või plasmakontsentratsiooni  
*Kofeiin*

Terbinafiin vähendas intravenoosselt manustatud kofeiini kliirensit 19% võrra.

### Peamiselt CYP2D6 vahendusel metaboliseeruvad ühendid

*In vitro* ja *in vivo* uuringud on näidanud, et terbinafiin inhibeerib CYP2D6 isoensüümi vahendatud metabolismi. See võib kliinilises praktikas omada tähtsust ravimite korral, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP2D6 isoensüümi vahendusel, nt järgmiste ravimirühmade teatud esindajad: tritsüklilised antidepressandid (TCA-d), beetablokaatorid, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d), antiarütmikumid (sh IA, IB ja IC klass) ning B-tüüpi monoamiinioksüdaasi (MAO) inhibiitorid, eriti kui neil on ka kitsas terapeutiline vahemik (vt lõik 4.4).

Terbinafiin vähendas desipramiini kliirensit 82% võrra.

Terbinafiin võib järgmiste ravimite toimet või plasmakontsentratsiooni vähendada  
Terbinafiin suurendas tsükloporiini kliirensit 15% võrra.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Loomadel läbiviidud lootetoksilisuse ja fertiilsuse uuringud ei viidanud mingitele kõrvalmõjudele. Kuna terbinafiili tablettide kliiniline kasutamiskogemus rasedatel on väga piiratud, ei tohi ravimit raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi suukaudse terbinafiiniga ning ravist oodatav kasu emale ületab võimaliku ohu lootele.

### Imetamine

Terbinafiin eritub rinnapiima: suukaudse terbinafiiniga ravi saavad emad ei tohi rinnaga toita.

### Fertiilsus

Loomkatsetes ei ole terbinafiin põhjustanud toksilist toimet lootele ega loomade viljakusele.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Terbinafiini tablettide toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiendid, kellel tekib kõrvaltoimena pearinglus, peaksid hoiduma autojuhtimisest või masinatega töötamisest.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Järgmised kõrvaltoimed on esinenud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil. Kõrvaltoimed (tabel 1) on järjestatud esinemissageduse järgi, kõige sagedasem esimesena, kasutades järgmist klassifikatsiooni: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10000$ ) ning teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1.

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Väga harv	Neutropeenia, agranulotsütoos, trombotsütopeenia, pantsütopeenia
Teadmata	Aneemia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Väga harv	Anafülaktoidsed reaktsioonid, angioödeem, kutaanne ja süsteemne erütematoosne luupus
Teadmata	Anafülaktilised reaktsioonid, seerumitõve-laadsed reaktsioonid
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga sage	Söögiisu langus
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Teadmata	Ärevus, depressioon*
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage	Peavalu
Aeg-ajalt	Maitsetundlikkuse langus**, maitsetundlikkuse kadumine**
Väga harv	Pearinglus, paresteesia ja hüpoesteesia
Teadmata	Haistmisvõimetus
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Teadmata	Vaegkuulmine, kuulmiskahjustus, tinnitus
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Teadmata	Vaskuliit
<b>Seedetrakti häired</b>	
Väga sage	Kõhuseina pinget, düspepsia, iiveldus, kõhuvalu, diarröa
Teadmata	Pankreatiit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Harv	Maksapuudulikkus, maksaensüümide aktiivsuse tõus

Teadmata	Hepatiit, ikterus, kolestaas
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Väga sage	Lööve, urtikaaria
Väga harv	Multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, äge generaliseerunud eksantemaatoosne pustuloos (AGEP), psoriaasile sarnane lööve või psoriaasi ägenemine, alopeetsia
Teadmata	Valgustundlikkusreaktsioonid, fotodermatoos, fotosensitiivsed allergilised reaktsioonid ja polümorfse valguskahjustused
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Väga sage	Artralgia, müalgia
Teadmata	Rabdomüolüüs
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Väga harv	Väsimus
Teadmata	Gripi-laadne haigus, palavik
<b>Uuringud</b>	
Teadmata	Vere kreatiniin fosfokinaasi tõus, kehakaalu langus***

\* Maitsetundlikkuse langusest põhjustatud ärevuse ja depressiooni nähud

\*\* Maitsetundlikkuse langus, sealhulgas maitsetundlikkuse kadumine, mis paraneb tavaliselt mitme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist. On teatatud üksikutest pikenenud maitsetundlikkuse languse juhtumitest.

\*\* Maitsetundlikkuse langusest põhjustatud kehakaalu langus.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

On esinenud üksikuid üleannustamise juhtusid (kuni 5 g), mille tagajärjel tekkis peavalu, iiveldus, ülakõhu valu ja pearinglus. Üleannustamise korral soovitatakse ravimi imendumine peatada, peamiselt aktiivsöe manustamisega, ning vajadusel rakendada sümptomaatilist toetavat ravi.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

Terbinafiin on allüülamiin, millel on lai naha, peanaha ja küünte seenhaiguste vastane toimespekter, kaasa arvatud dermatofüüdid, nagu nt *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *Microsporum* (nt *M. canis*) ja *Epidermophyton floccosum*. Madalates kontsentratsioonides toimib terbinafiin fungitsiidset dermatofüütidesse, hallitusseentesse ja teatud dimorfsetesse seentesse.

Dermatofüütide tundlikkuse katsed ei ole standardiseeritud, allpool toodud informatsioon on kõigest katse pakkuda juhtnööre, kui suure tõenäosusega on mikro-organismid terbinafiini suhtes tundlikud.

Alljärgnevalt on toodud erinevate seeneliikide tundlikkus terbinafiini suhtes, minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid (MIC):

<u>Organism</u>	<u>MIC ulatus (mikrogrammi/ml)</u>
<i>Trichophyton rubrum</i>	0,001 ... 0,15
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0,0001 ... 0,05
<i>Trichophyton verrucosum</i>	0,001 ... 0,006
<i>Trichophyton violaceum</i>	0,001 ... 0,1
<i>Microsporum canis</i>	0,0001 ... 0,1
<i>Edidermorphyton fluccosum</i>	0,001 ... 0,05

Terbinafiini tõhusus on väike pärmiseene *Candida* mitme liigi korral.

Terbinafiini tabletid, erinevalt lokaalselt manustatavatele terbinafiini preparaatidele, ei ole tõhusad *Pityriasis (Tinea) versicolor* ravis.

Terbinafiin mõjutab spetsiifiliselt seene sterooli biosünteesi varases staadiumis. See viib ergosterooli puudusele ja skvaaleni kumuleerumisele raku sees, mille tulemusena seenerakk hävib. Terbinafiini toime seisneb skvaalenepoksüdaasi inhibeerimises seeneraku membraanis. Ensüüm skvaalenepoksüdaas ei ole seotud tsütokroom P450 süsteemiga.

Suukaudsel manustamisel kontsentreerub ravim nahka, juustesse ja küüntesse koguses, mis on vajalik fungitsiidse toime saavutamiseks. Ravimit leidub nendes veel 15 kuni 20 päeva pärast ravi lõpetamist.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Pärast ühekordse 250 mg annuse terbinafiini suukaudset manustamist saabub kahe tunni jooksul maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas – 0,97 mikrogrammi/ml. Imendumise poolväärtusaeg oli 0,8 tundi ja jaotumise poolväärtusaeg oli 4,6 tundi.

Terbinafiin seondub suures ulatuses (99%) vereplasma valkudega. See tungib kiiresti läbi naha ja kontsentreerub selle lipofiilsesse sarvkihti. Terbinafiin eritub ka rasusse, mistõttu on ravimi kontsentratsioon juuksefolliikulites, juustes ja rasuses nahas kõrge. On tõestatud ka, et ravi esimestel nädalatel jaotub terbinafiin ka küüneplaati.

Terbinafiin metaboliseerub kiiresti ja ulatuslikult vähemalt seitsme CYP isoensüümi, peamiselt 2C9, 1A2, 3A4, 2C8 ja 2C19 kaudu.

Biotransformatsiooni tulemuseks on metaboliidid, millel puudub seenevastane toime ning mis erituvad peamiselt uriiniga. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 17 tundi. Terbinafiini kumuleerumist vereplasmasse ei ole täheldatud. Farmakokineetiliste muutuste juures ei ole täheldatud sõltuvust patsiendi vanusest. Kahjustunud neeru- või maksafunktsiooniga patsientidel võib ravimi eliminatsioonikiirus vähenenud olla, põhjustades terbinafiini plasmataseme tõusu.

Terbinafiini tablettide manustamine koos toiduga mõjutab mõõdukalt terbinafiini biosaadavust, kuid mitte sellisel määral, et oleks vajalik annuste kohandamine.

Ühekordse annuse farmakokineetilised uuringud eelneva maksafunktsiooni häirega patsientidel on näidanud, et terbinafiini kliirens võib olla vähenenud ligikaudu 50%.

Terbinafiin ei eritu uriiniga muutumatu kujul. Kuigi neerufunktsiooni häire korral on eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud, eeldatavasti metabolismi muutuste tõttu nendel patsientidel või neeruhaigusest tuleneva maksafunktsiooni sekundaarse languse tõttu. Terbinafiini eliminatsiooni langus neerupuudulikkuse tõttu viitab annuse vähendamise vajalikkusele, kuid spetsiaalseid ravijuhiseid selleks ei ole.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Pikaajalistes uuringutes (kuni 1 aasta) rottide ja koertega ei täheldatud terbinafiini suukaudsete annustega ligikaudu kuni 100 mg/kg ööpäevas märkimisväärsed toksilisi toimeid kummalgi liigil. Suurte suukaudsete annuste kasutamisel olid potentsiaalseteks sihtorganiteks maks ja ilmselt ka neerud.

2 aastat kestnud suukaudse manustamise kartsinogeensusuuringus hiirtel, mille käigus manustati ravimit annustes kuni 130 mg/kg (isased) ja 156 mg/kg (emased) ööpäevas, ei esinenud neoplastilisi ega teisi ravimi kasutamisega seostatavaid ebatavalisi leide. Kaks aastat kestnud, rottidel läbi viidud suukaudse manustamise kartsinogeensusuuringus täheldati isastel rottidel maksakasvaja esinemissageduse tõusu suurima annuse (69 mg/kg ööpäevas) korral. Need muutused, mis võivad olla seotud peroksüsoomi proliferatsiooniga, on loetud liigispetsiifilisteks, kuna neid ei täheldatud ei hiirtel, koertel ega ahvidel läbi viidud kartsinogeensusuuringutes.

Ahvidel läbi viidud terbinafiini suurte annustega uuringutes täheldati suurimate annuste kasutamisel refraktilseid muutusi võrkkestas (mittetoksilise toime piiriks oli 50 mg/kg). Neid muutusi on seostatud terbinafiini metaboliidi tungimisega silmakoesse ning need kadusid ravimi kasutamise lõppedes. Neid nähte ei seostatud histoloogiliste muutustega.

Standardsed *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringud ei näidanud ravimil mutageenset ega klastogeenset toimet.

Rottidel ja küülikutel läbi viidud uuringutes ei täheldatud kõrvaltoimeid fertiilsusele ega teistele reproduktiivsuse parameetritele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumtärklisglükolaat (A tüüp)  
Mikrokristalne tselluloos (E460)  
Hüpromelloos (E464)  
Kolloidne veevaba räni  
Magneesiumstearaat (E572)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistev PVC/alumiinium või PVC-PVDC/alumiinium blisterpakend.  
Pakendis 8, 14, 28 ja 42 tabletti.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

JSC Olainfarm  
5 Rupnicu Street  
LV 2114 Olaine  
Läti Vabariik

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

531706

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.12.2006  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.08.2010

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** oktoobris 2014