

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Terbinafine Sandoz 250 mg tablett

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab terbinafiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 250 mg terbinafiinile.

INN. *Terbinafinum*

Abiained vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Terbinafine Sandoz 250 mg tablett on ümar valge tablett, mille ühele küljele on pressitud T 250 ja teisel küljel on poolitusjoon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Järgmiste seeninfektsioonide ravi:

- *Tinea capitis*.
- *Tinea corporis*, *Tinea cruris* ja *Tinea pedis*' ega kaasnevad naha seeninfektsioonid, kui infektsioonikolde, raskusaste või ulatus õigustavad suukaudse ravi kasutamist.
- Dermatofüütide poolt põhjustatud onühhomükoos.

Mikroobide resistentsuse ja seentevastaste ainete kasutamisel ja määramisel tuleb arvestada ametlike rahvuslike juhistega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

2-aastased ja vanemad lapsed:

Kehakaaluga 15...20 kg	62,5 mg ööpäevas
Kehakaaluga 20...40 kg	125 mg ööpäevas
Kehakaaluga >40 kg	250 mg ööpäevas

Andmeid alla 2-aastaste laste ravi kohta on piiratult.

Täiskasvanud:

250 mg üks kord ööpäevas.

Ravi kestus on erinev, sõltudes näidustusest ja infektsiooni raskusest.

Nahainfektsioonid:

Tõenäoliselt on ravikuuride kestused järgmised:

- *Tinea pedis* (interdigitaalne, plantaarne/mokassienne vorm): 2...6 nädalat.
- *Tinea corporis* või *Tinea cruris*: 2...4 nädalat.

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

Juuste ja peanaha infektsioonid:

Tõenäoliselt on ravikuuri kestus järgmine:

- *Tinea capitis*: 4 nädalat.

Tinea capitis esineb peamiselt lastel.

Onühhomükoos:

Tõenäoline ravi kestus on 6...12 nädalat.

Sõrmeküünte onühhomükoos:

Sõrmeküünte onühhomükoosi korral piisab enamikel juhtudel 6-nädalasest ravist.

Varbaküünte onühhomükoos:

Varbaküünte onühhomükoosi korral piisab enamikel juhtudel 12-nädalasest ravist. Mõned aeglase küünekasvuga patsiendid võivad vajada pikemat ravi (kuni 6 kuud või enam).

Küünte seeninfektsioonide optimaalne kliiniline ravitulemus võib ilmnedä alles mitu kuud pärast mükoloogilist ravi ja ravi lõpetamist.

See sõltub terve küüne kasvukiirusest.

Eakad:

Puuduvad andmed selle kohta, et eakad patsiendid vajavad teistsugust annustamist võrreldes nooremate patsientidega. Siiski tuleb sellel vanusegrupil arvestada võimaliku olemasoleva maksa- või neerufunktsiooni kahjustusega (vt lõik 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel).

Maksakahjustus:

Terbinafiini ei ole soovitatav kasutada raske maksakahjustuse korral (vt 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel).

Neerukahjustus:

Halvenenud neerufunktsiooniga patsientidele (kreatiniini kliirens alla 50 ml/min või kreatiniini tase vereseerumis üle 300 µmol/L) tuleb manustada pool terbinafiini tavalisest annusest.

4.3 Vastunäidustused

Teadaolev ülitundlikkus terbinafiini või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksapuudulikkusele viitavate nähtude või sümptomite, näiteks ebaselge põhjusega kestva iivelduse, isutuse, väsimuse, ikteruse, tumeda uriini või heleda väljaheite ilmnemisel tuleb kontrollida, kas need sümptomid on saanud alguse maksast ja terbinafiinravi lõpetada (vt lõik 4.8 Kõrvaltoimed).

Ühekordse annuse farmakokineetilised uuringud olemasoleva maksahaigusega patsientidel näitasid, et terbinafiini kliirens võib neil ligikaudu 50% vähenenud olla. Terbinafiini kasutamist ägeda või kroonilise maksahaigusega patsientidel ei ole prospektiivsetes kliinilistes uuringutes uuritud; seetõttu ei saa neil terbinafiinravi soovitada. Neerufunktsiooniga häirega (kreatiniini kliirens <50 ml/min või seerumi kreatiniinisaldus >300 mmol/L) patsientidel tuleb tavalist annust poole võrra vähendada.

Kui tekib mõni allpool loetletud sümptomitest, peab patsient ravi otsekohe katkestama ja võtma ühendust oma arstiga: kõrge palavik või kurguvalu, pruritus, dissemineerunud nahanähud või sellised nahanähud, mis haaravad ka limaskesti (vt 4.8 Kõrvaltoimed).

Terbinafiini tuleb kasutada ettevaatlikult psoriaasipatsientidel, kuna väga harvadel juhtudel on teatatud psoriaasi ägenemise juhtumitest (vt 4.8 Kõrvaltoimed).

Suukaudsel manustamisel ei ole terbinafiin efektiivne *pityriasis versicolor*'i vastu.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro katsed ja uuringud tervetel vabatahtlikel on näidanud, et terbinafiin mõjutab antipüriini metabolismi ebaolulisel määral. Antipüriin on aine, mida kasutatakse indikaatorina tsütokroom CYP450 3A4 kaudu metaboliseeruvate ravimite (nt tsüklosporiin, terfenadiin, triasolaam, tolbutamiid ja peroraalsed kontratseptiivsed preparaadid) metabolismi iseloomustamiseks.

In vitro uuringud on näidanud, et terbinafiin inhibeerib siiski CYP2D6 vahendatud metabolismi. See võib kliinilises praktikas omada tähtsust selliste kitsa terapeutilise indeksiga ravimite korral, mis metaboliseeruvad valdavalt nimetatud isoensüümi vahendusel, näiteks tritsüklilised antidepressandid (TTA), β -blokaatorid, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI) ja B-tüüpi monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitorid (vt lõik 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel).

Üksikjuhtudel on naistel, kes on samaaegselt võtnud terbinafiini ja peroraalseid rasestumisvastaseid ravimeid, täheldatud menstruaaltsükli häired ja läbimurdeveritsust. Selle võimaliku koostoime mehhanism ei ole veel teada. Tsütokroom P450 indutseerivad ravimid (nt rifampitsiin) võivad kiirendada ning tsütokroom P450 inhibeerivad ravimid (nt tsimetidiin) aeglustada terbinafiini elimineerumist vereplasmast.

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuring näitas, et 100 mg flukonasooli (tsütokroom P450 inhibiitori) ühekordse annuse samaaegsel manustamisel suurenes terbinafiini C_{max} ja AUC ligikaudu 50% ja 70% võrra. Kui mõlema ravimi koosmanustamine on siiski näidustatud, võib olla vajalik vastav terbinafiini annuste korrigeerimine.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmeid terbinafiini kasutamise kohta rasedatel on ebapiisavalt. Seetõttu tohib terbinafiini kasutada raseduse ajal ainult selge näidustuse olemasolul.

Imetamine

Terbinafiin eritub rinnapiima ning seetõttu ei tohi rinnaga toitmise ajal terbinafiini tablette võtta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toimeid autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole põhjust eeldada.

4.8 Kõrvaltoimed

Seedetrakti häired:

Sage (>1/100, <1/10)

Düspepsia, täiskõhutunne, isutus, iiveldus, nõrk kõhuvalu, kõhulahtisus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage (>1/100, <1/10)

Allergilised nahareaktsioonid (lööve, urtikaaria).

Harv (>1/10 000, <1/1000)

Rasked nahareaktsioonid (nt Stevens-Johnsoni sündroom, epidermise toksiline nekrolüüs, valgustundlikkus ja angioneurootiline turse). Progresseeruva nahalööbe tekkimisel tuleb terbinafiini kasutamine lõpetada.

Väga harv (<1/10 000), sealhulgas üksikjuhud
Psoriaasi ägenemine.

Närvisüsteemi häired:

Sage (>1/100, <1/10)
Peavalu.

Harv (>1/10 000, <1/1000)
Paresteesia, hüpesteesia, peeringlus, haigustunne ja väsimus.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)
Artralgia ja müalgia. Need kõrvaltoimed võivad esineda koos allergiliste nahareaktsioonidega ühe osana ülitundlikkusreaktsioonist.

Meeleorganite häired:

Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)
Umbes 0,6% terbinafiinravi saanud patsientidest on täheldatud maitsetundlikkuse häireid ja maitsetundlikkuse kadumist. Need kõrvaltoimed kaovad tavaliselt mõne aja jooksul pärast ravi lõppu.

Maksa ja sapiteede häired:

Harv (>1/10 000, <1/1000)
Rasked maksatalitluse häired, sh ikterus, kolestaas ja hepatiit. Maksatalitluse häirete ilmnemisel tuleb Terbinafine Sandoz tablettide kasutamine lõpetada (vt ka lõik 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel).

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Väga harv (<1/10 000), sealhulgas üksikjuhud
Hematoloogilised häired, näiteks neutropeenid, trombotsütopeenid ja agranulotsütoos.

Psühhiaatrilised häired:

Väga harv (<1/10 000), sealhulgas üksikjuhud
Psühhiaatrilised häired, nt depressioon ja ärevus.

Immuunsüsteemi häired:

Väga harv (<1/10 000), sealhulgas üksikjuhud
Teatatud on erütematoosse luupuse kutaansete ja süsteemsete vormide manifesteerumisest ja süvenemisest.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid:

Üksikuid üleannustamisjuhtusid on esinenud. Pärast kuni 5 g terbinafiini manustamist tekkis peavalu, oksendamine, kõhuvalu ja peeringlus. Paranemine oli täielik.

Üleannustamise ravi:

Ravimi imendumist võib vältida aktiivsõe (absorbendi) ja naatriumsulfaadi (lahtisti) manustamisega. Vajadusel rakendada sümptomaatilist toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Terbinafiin on allüülamiin, millel on lai seenevastane toimespekter. Dermatofüütidesse ja teatud dimorfsetesse seentesse toimib terbinafiin fungitsiidset juba madalates kontsentratsioonides.

Pärmseentesse toimib ta sõltuvalt seeneliigist fungitsiidset või fungistaatilist.

Alljärgnevas tabelis on esitatud minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid (MIC) dermatofüütide vastu:

RÜHM	MIC ₉₀ (µg/ml)	RÜHM	MIC ₉₀ (µg/ml)
TUNDLIK			
<i>Seened</i>			
<i>A. flavus</i>	0,000125...2,7	<i>A. glaucus</i>	0,4
<i>A. janus</i>	0,8	<i>A. niger</i>	0,5...8,7
<i>A. terreus</i>	0,03...0,8	<i>A. ustus</i>	0,5
<i>A. versicolor</i>	1	<i>Acremonium sp.</i>	0,031...8,0
<i>Alternaria sp.</i>	0,13	<i>Aspergillus fumigatus</i>	0,00005...1,6
<i>Aspergillus sp.</i>	0,03	<i>Bipolaris sp.</i>	0,13
<i>Chrysosporium sp.</i>	0,03...0,13	<i>Cladosporium sp.</i>	0,03...3,4
<i>Curvularia sp.</i>	0,06...0,13	<i>Epidermophyton floccosum</i>	0,000001...0,03
<i>Exophiala sp.</i>	0,03...0,13	<i>Exserohilum sp.</i>	0,5
<i>Fusarium sp.</i>	0,0005...>128	<i>Geotrichum sp.</i>	1,0
<i>Microsporium canis</i>	0,000006...0,03	<i>Microsporium gypseum</i>	0,015...0,016
<i>Paecilomyces sp</i>	0,01...64,	<i>Penicillium sp.</i>	0,03...0,06
<i>Phialophora sp.</i>	0,06	<i>Pseudallescheria boydii</i>	0,5
<i>Rhizopus sp.</i>	0,0005...>100,0	<i>Scedosporium sp.</i>	<0,032...16,0
<i>Sporothrix sp.</i>	0,03...0,13	<i>Syncephalastrum sp.</i>	0,13
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	<0,001...0,016	<i>Trichophyton rubrum</i>	<0,0001...0,25
<i>Trichophyton tonsurans</i>	0,001...2,0	<i>Wangiella sp.</i>	0,03
Pärmseened			
<i>C. guilliermondii</i>	0,25...2,0	<i>C. lusitaniae</i>	0,13...1,0
<i>C. parapsilosis</i>	0,03...>16,0	<i>C. tropicalis</i>	0,06...16,0
<i>Candida albicans</i>	0,13...>16,0	<i>Candida glabrata</i>	2,0...16,0
<i>Cryptococcus neoformans</i>	0,06...>16,0	<i>Trichosporon beigelii</i>	0,13...1,0
RESISTENTSED			
<i>Seened</i>			
<i>Aspergillus fumigatus</i>	>16,0	<i>Mucor sp.</i>	16,0...>128,0
<i>Scedosporium apiospermum</i>	>32,0	<i>Scedosporium prolificans</i>	16...32,0
Pärmseened			
<i>C. kefir</i>	>16,0		

Terbinafiin mõjutab spetsiifiliselt seene sterooli biosünteesi varases staadiumis. See viib ergosterooli puudusele ja skvaleeni kumuleerumisele raku sees, mille tulemusena seenerakk hävib. Terbinafiini toime seisneb skvaleenepoksüdaasi inhibeerimises seeneraku membraanis.

Ensüüm skvaleenepoksüdaas ei ole seotud tsütokroom P450 süsteemiga. Terbinafiin ei mõjuta hormoonide ega teiste ravimite metabolismi.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast terbinafiini 250 mg annuse peroraalset manustamist saabub maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas (0,97 µg/ml) kahe tunni jooksul. Manustamine koos toiduga suurendab terbinafiini bioaadavust, kuid mitte sellisel määral, et vajalik oleks annuste kohandamine.

Terbinafiin seondub suures ulatuses (99%) vereplasma valkudega. Ravim tungib kiiresti nahka ja kontsentreerub selle lipofiilsesse sarvkihti. Terbinafiin eritub ka rasusse, mistõttu on ravimi kontsentratsioon juuksefollikulites, juustes ja rasuses nahas kõrge.

On tõestatud, et ravi esimeste nädalate jooksul jaotub terbinafiin ka küüntesse.

In vitro uuringud on näidanud, et terbinafiin võib metaboliseeruda vähemalt seitsme CYP isoenüümi, peamiselt CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 ja CYP2C19 kaudu. *In vivo* metaboliseerub terbinafiin kiiresti ja ulatuslikult metaboliitideks, millel puudub seentevastane toime. Terbinafiin ja selle metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 17 tundi. Terbinafiini kumuleerumist vereplasmasse ei ole täheldatud.

Plasma tasakaalukontsentratsiooni juures ei ole täheldatud patsiendi vanusest tingitud terbinafiini farmakokineetika muutusi. Kahjustunud neeru- või maksafunktsiooniga patsientidel võib ravimi eliminatsioonikiirus siiski vähenenud olla, mille tulemuseks on terbinafiini plasmataseme tõus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pikaajalistes uuringutes (kuni 1 aasta) ei täheldatud rottidel ja koertel terbinafiini peroraalsete annuste 100 mg/kg ööpäevas kasutamisel märkimisväärsed toksilisi toimeid. Suurte peroraalsete annuste kasutamisel olid toksilise toime sihtmärkorganiteks maks ja võib-olla ka neerud.

2 aastat kestvas hiirtel läbiviidud peroraalse manustamise kartsinogeensusuuringus ei esinenud neoplastilisi ega teisi ravimi kasutamisega seostatavaid ebatavalisi leide. Selle uuringu käigus manustati hiirtele ravimit annustes kuni 130 mg/kg (isastele) ja 156 mg/kg (emastele) ööpäevas. 2 aastat kestvas rottidel läbiviidud peroraalse manustamise kartsinogeensusuuringus täheldati isastel rottidel maksakasvajate esinemissageduse tõusu suurima annuse (69 mg/kg ööpäevas) grupis. Need muutused, mis võivad olla seotud peroksüsoomi proliferatsiooniga, on loetud liigispetsiifilisteks, kuna neid ei täheldatud hiirtel, koertel ja ahvidel läbiviidud kartsinogeensusuuringus.

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

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

Rottidel ja jänestel läbiviidud uuringutes ei täheldatud toimet fertiilsusele ega teistele reproduktiivsuse parameetritele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Magneesiumstearaat (E572)

Kolloidne veevaba räni (E551)

Kroskarmelloosnaatrium
Hüpromelloos (E464)
Mikrokristalne tselluloos (E460)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

24 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
PVC-PVDC/Al blisterpakend: Hoida välispakendis.
Keeratava LDPE-st korgiga HDPE-mahuti: Hoida originaalpakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC-PVDC/Al blisterpakend või keeratava LDPE-st korgiga HDPE-mahuti: Hoida originaalpakendis.

Pakendi suurused: 7, 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 112 tabletti pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER

488105

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

26.08.2005

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

19. aprill 2005