

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Terbinafine Sandoz 250 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 250 mg terbinafiini (terbinafiinivesinikkloriidina).

INN. *Terbinafinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged või peaaegu valged ümmargused kumerad tabletid poolitusjoonega mõlemal küljel ja märgistusega "TER 250" ühel küljel.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Terbinafiinile tundlike seeninfektsioonide (nt *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea pedis*) ravi (dermatofüütide põhjustatud, vt lõik 5.1), sõltuvalt haiguse asukohast, raskusastmest ja ulatusest.

Dermatofüütide põhjustatud onühhomükoosi (terbinafiinile tundlike seente põhjustatud küüneseentõbi) ravi.

Seenevastaste ravimite kasutamisel ja määramisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

Märkus: erinevalt lokaalsest, ei ole suukaudselt manustatav terbinafiin efektiivne *Pityriasis versicolor*'i ja vaginaalse kandidiaasi ravis.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

250 mg üks kord ööpäevas.

Ravi kestus sõltub näidustusest ja infektsiooni raskusest.

Nahainfektsioonid

Kubeme ja keha seenhaiguste ravi kestus on tõenäoliselt 2...4 nädalat. Jalgade seenhaigus (interdigitaalne, plantaarne/mokassiintüüpi): soovitatav raviperiood võib kesta kuni 6 nädalat.

Onühhomükoos

Sõrme- ja varbaküünte seenhaiguse ravi kestab enamikel patsientidel 6 nädalat kuni 3 kuud. Varbaküünte onühhomükoosi ravi kestab üldjuhul 3 kuud, kuid vähestel patsientidel on vajalik 6-kuuline või pikem ravikuur. Patsiendid, kelle küünekasv on esimestel ravinädalatel aeglasem, võivad vajada pikemat ravi.

Infektsiooni sümptomite ja nähtude täielik paranemine ei pruugi olla nähtav mitme nädala möödudes pärast seenevastast ravikuuri ja on ilmne alles mõne kuu möödudes pärast ravi lõpetamist. See on vastavuses tervete küünte väljakasvu kestusega.

Patsientide eripopulatsioonid

Maksakahjustus

Terbinafiini tablette ei soovitata kroonilise või ägeda maksahaigusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole terbinafiini tablettide kasutamist piisavalt uuritud, mistõttu sellele patsientide rühmale neid ei soovitata (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eakad

Puuduvad tõendid, et eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad) vajavad erinevaid annuseid või kogevad teistsuguseid kõrvaltoimeid kui nooremad patsiendid. Määrates terbinafiini tablette sellele vanuserühmale, tuleb arvestada võimaliku eelneva maksa- või neerufunktsiooni kahjustusega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Terbinafiini kasutamise kogemus lastel puudub ning lastel kasutamist seetõttu ei soovitata.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tabletid tuleb võtta suukaudselt koos veega. Eelistatavalt võetakse tabletid iga päev samal ajal ja neid võib võtta kas tühja kõhuga või pärast sööki. Toit ei mõjuta terbinafiini biosaadavust.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raske maksakahjustus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksafunktsioon

Terbinafiini tablette ei soovitata kroonilise või ägeda maksahaigusega patsientidele. Enne terbinafiini tablettide määramist tuleb teostada maksafunktsiooni analüüsid, sest hepatotoksilisus võib tekkida nii patsientidel, kellel on eelnev maksafunktsiooni häire, kui ka neil, kellel seda ei ole. Seetõttu on soovitatav maksafunktsiooni analüüside perioodiline jälgimine (4...6 ravinädala tagant). Terbinafiini ravi tuleb katkestada kohe, kui maksafunktsiooni näitajad on tõusnud. Väga harva on terbinafiini tablette kasutanud patsientidel kirjeldatud tõsist maksapuudulikkuse teket (mõnikord on lõppenud surmaga või vajanud maksasiirdamist). Enamuse maksapuudulikkuse juhtude korral oli patsientidel tõsine süsteemne põhihaigus (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Patsiente, kellele määratakse terbinafiini tablette, tuleb hoiatada, et nad viivitamatult teataksid mis tahes nähtudest ja sümptomitest, nagu ebaselge põhjusega kestev iiveldus, vähenenud söögiisu, väsimus, oksendamine, valu kõhu paremas ülaosas, ikterus, tume uriin või hele väljaheide. Nende sümptomitega patsiendid peavad lõpetama suukaudse terbinafiini võtmise ja patsiendi maksafunktsiooni tuleb kohe hinnata.

Dermatoloogilised toimed

Väga harva on terbinafiini tablette võtvatel patsientidel kirjeldatud tõsiseid nahareaktsioone (nt Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega [*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS]).

Progresseeruva nahalööbe tekkides tuleb ravi terbinafiini tablettidega katkestada.

Eelneva psoriaasi või erütematoosluupusega patsientidel tuleb terbinafiini kasutada ettevaatusega, sest turuletulekujärgselt on teatatud psoriaasi ja kutaanse ning süsteemse erütematoosluupuse tekkest ja ägenemisest.

Hematoloogilised toimed

Väga harva on terbinafiini tablette võtnud patsientidel teatatud veremuutuse (neutropeenia, agranulotsütoos, trombotsütopeenia, pantsütopeenia) tekkest. Terbinafiiniga ravi saavatel patsientidel tuleb hinnata igat veremuutuse põhjust ning kaaluda tuleb võimalikku raviskeemi muutmist, sh ravi katkestamist terbinafiini tablettidega.

Neerufunktsioon

Neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens alla 50 ml/min või seerumi kreatiniin üle 300 mikromooli/l) ei ole terbinafiini tablette piisavalt uuritud ning seetõttu ei soovitata neid kasutada (vt lõik 5.2).

Koostoimed

In vitro ja *in vivo* uuringud on näidanud, et terbinafiin inhibeerib CYP2D6 vahendatud metabolismi (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju terbinafiinile

Terbinafiini plasmakliirensit võivad kiirendada ravimid, mis indutseerivad metabolismi ning aeglustada ravimid, mis inhibeerivad tsütokroom P450. Kui selliste ravimite koosmanustamine on näidustatud, tuleb terbinafiini tablettide kogust selle järgi kohandada.

Järgmised ravimid võivad terbinafiini toimet või plasmakontsentratsiooni suurendada

- **Tsimetidiin** vähendas terbinafiini kliirensit 33%.
- **Flukonasool** suurendas terbinafiini C_{max} ja AUC vastavalt 52% ja 69% võrra ensüümide CYP2C9 ja CYP3A4 inhibeerimise tõttu. Sarnane ekspositsiooni suurenemine võib tekkida, kui terbinafiiniga koos manustatakse ravimeid, mis inhibeerivad nii ensüümi CYP2C9 kui ka CYP3A4, nagu **ketokonasool** ja **amiodaroon**.

Järgmised ravimid võivad terbinafiini toimet või plasmakontsentratsiooni vähendada

- **Rifampitsiin** suurendas terbinafiini kliirensit 100%.

Kui selliste ravimite koosmanustamine on vajalik, tuleb vastavalt kohandada terbinafiini annust.

Terbinafiini mõju teistele ravimitele

Terbinafiin võib suurendada järgmiste ravimite toimet või plasmakontsentratsiooni

- Terbinafiin vähendas veenisiseselt manustatud **kofeiini** kliirensit 19%.
- **Peamiselt CYP2D6 vahendusel metaboliseeritavad ühendid**.

In vitro ja *in vivo* uuringud on näidanud, et terbinafiin inhibeerib CYP2D6-vahendatud metabolismi. See leid võib olla kliiniliselt oluline ühendite puhul, mis metaboliseeruvad peamiselt ensüümi CYP2D6 abil, nt teatud järgmiste ravimite klassidesse kuuluvad ravimid: tritsüklilised antidepressandid, beetablokaatorid, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d), arütmiavastased ravimid (sh 1A, 1B ja 1C klassi kuuluvad), B tüüpi monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAO-B inhibiitorid), eriti kui nende terapeutiline indeks on väike (vt lõik 4.4).

Terbinafiin vähendas **desipramiini** kliirensit 82% (vt lõik 4.4).

Tervetel vabatahtlikel, kes olid **dekstrometorfaani** (köhavastane ravim ja CYP2D6 substraat) head metaboliseerijad, läbi viidud uuringutes suurendas terbinafiin dekstrometorfaani/dekstrorfaani metaboolset suhet uriinis keskmiselt 16 kuni 97 korda. Seega võib terbinafiin muuta head CYP2D6 metaboliseerijad halbadeks CYP2D6 metaboliseerijateks.

Teave muude ravimite kohta, mis samaaegsel kasutamisel terbinafiiniga ei põhjusta koostoimeid või põhjustavad ebaolulisi koostoimeid

In vitro katsed ning tervetel vabatahtlikel tehtud uuringud on näidanud, et terbinafiin inhibeerib või aktiveerib ebaolulisel määral enamiku tsütokroom P450 vahendusel metaboliseeritavate ravimite (nt terfenadiin, triasolaam, tolbutamiid või suukaudsed rasestumisvastased vahendid) kliirensit, erandiks on CYP2D6 vahendusel metaboliseeritavad ravimid (vt ülalpool).

Terbinafiin ei mõjuta antipüriini ega digoksiini kliirensit.

Terbinafiin ei mõjutanud flukonasooli farmakokineetikat. Peale selle ei esinenud kliiniliselt olulisi koostoimeid terbinafiini ja potentsiaalselt samal ajal kasutatavate ravimite kotrimoksasooli (trimetoprim ja sulfametoksasool), zidovudiini ega teofüllüüni vahel.

Terbinafiini tablettidega samal ajal **suukaudseid kontratseptiive** võtnud patsientidel on mõnel juhul teatatud menstruaaltsükli häiretest (nagu ebaregulaarne tsükkel, läbimurde verejooks, tsüklivälised veritsused, amenorröa), kuigi nende sagedus jääb ainult suukaudseid kontratseptiive kasutanud patsientidega samasse vahemikku.

Terbinafiin võib vähendada järgmiste ravimite toimet või plasmakontsentratsiooni

- Terbinafiin suurendas **tsüklosporiini** kliirensit 15%.

Terbinafiini ja **varfariini** samaaegsel kasutamisel on harva kirjeldatud INR-i ja/või protrombiiniaja kõrvalekaldeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomadel läbiviidud lootetoksilisuse uuringud ei viidanud mingitele kõrvaltoimetele. Et kliiniline kogemus rasedatel on väga piiratud, ei tohi terbinafiini tablette raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi suukaudse terbinafiiniga ja kui võimalik kasulikkus emale ületab võimalikud riskid lootele.

Imetamine

Terbinafiin eritub rinnapiima, seetõttu ei tohi emad, kes saavad suukaudset ravi terbinafiiniga, last rinnaga toita.

Fertiilsus

Piisavad andmed kasutamise kohta inimesel puuduvad. Rottidel läbiviidud fertiilsuse uuringud ei viidanud mingitele kõrvaltoimetele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid terbinafiini tablettide toimete kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Kui patsiendil tekib kõrvaltoimena pearinglus, tuleb vältida sõiduki juhtimist või masinate käsitlemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed reastatud esinemissageduse alusel, esimesena on toodud kõige sagedamini esinev kõrvaltoime. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete kirjeldamiseks on kasutatud järgmisi esinemissageduste kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/100$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organ-süsteemi klass	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 ($< 1/10000$)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)*
Vere ja lümfisüsteemi häired			Aneemia		Neutropeenia, agranulotsütoos, trombotsütopeenia, pantsütopeenia (vt lõik 4.4)	
Immuunsüsteemi häired					Anafülaktoidsed reaktsioonid, angioödeem, erütematoosse luupuse kutaansed ja süsteemsed vormid	Anafülaktiline reaktsioon, seerumtõvelaadne reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine					
Psühhiaatrilised häired		Depressioon	Ärevus			Düsgeusiale järgnevad depressiivsed sümptomid
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Düsgeusia, sh ageusia**, pearinglus	Paresteesia, tundlikkuse vähenemine			Anosmia, sh püsiv anosmia, hüposmia
Silma kahjustused		Nägemishäired				Hägune nägemine, nägemisteravuse vähenemine
Kõrva ja labürindi kahjustused			Tinnitus			Hüpoakuusia, kuulmiskahjustus
Vaskulaarsed häired						Vaskuliit
Seedetrakti häired	Kõhu-puhitus, düspepsia, iiveldus, kõhuvalu, kõhulahtisus					Pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired				Maksa- puudulikkus, hepatiit, ikterus, kolestaas, maksas- ensüümide aktiivsuse tõus (vt lõik 4.4)	Maksapuudulikkus, mis vajab maksasiirdamist või lõppes surmaga. Enamikul neist juhtudest oli patsientidel tõsine põhihaigus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve, urtikaaria		Valgustundlikkus- reaktsioonid (nt fotodermatoos, valgustundlikkus, allergilised reaktsioonid ja polümorfne kerge lööve)		Multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos, toksiline nahalööve, eksfoliativne dermatiit, bulloosne dermatiit, psoriaasilaadne lööve või psoriaasi ägenemine, alopeetsia.	Ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)
Lihaste, luustikui ja sidekoe kahjustused	Artralgia, müalgia					Rabdomüolüüs
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus	Palavik			Gripilaadne seisund
Uuringud			Kehakaalu langus***			Kreatiniinfosfo- kinaasi sisalduse suurenemine veres

* Need terbinafiini kõrvaltoimed on saadud turuletulekujärgsest kogemusest spontaansete teadete ja kirjanduses avaldatud juhtude kaudu. Kuna nendest reaktsioonidest on teatatud vabatahtlikult ja teadmata suurusega populatsioonis, ei ole võimalik nende esinemissagedust usaldusväärselt hinnata ja on seega märgitud kui „teadmata”.

** Düsgeusia, sh ageusia, kaob tavaliselt mõne nädalaga pärast ravi lõpetamist. Teatatud on pikemaajalisest hüpogeusia üksikutest juhtudest.

*** Düsgeusiale sekundaarselt järgnev kehakaalu vähenemine

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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

On teatatud üksikutest üleannustamise juhtudest (kuni 5 g), mille korral tekkis peavalu, iiveldus, ülakõhuvalu ja pearinglus.

Soovitav üleannustamise ravi seisneb ravimi kehast elimineerimises, peamiselt aktiivsöe manustamisega, ning vajadusel rakendada sümptomaatilist toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks.

ATC-kood: D01BA02

Toimemehhanism

Terbinafiin mõjutab spetsiifiliselt seene sterooli biosünteesi varajases staadiumis. See tingib ergosterooli puudust ja skvaleeni rakusisest kogunemist, mille tagajärjeks on seeneraku surm. Terbinafiini toime põhineb seeneraku membraani ensüümi – skvaleenepoksüdaasi – inhibeerimisel.

Farmakodünaamilised toimed

Terbinafiin on allüülamiin, millel on lai toimespekter nahka, juukseid ja küüsi kahjustavate patogeensete seente suhtes, sh dermatofüüdid, nagu *Trichophyton* (nt *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (nt *M. canis*), *Epidermophyton floccosum*, ning *Candida* (nt *C. albicans*) ja *Malassezia* perekonna pärmseened. Väikestes kontsentratsioonides toimib terbinafiin fungitsiidsetel dermatofüütidesse, hallitusseentesse ja teatud dimorfsetesse seentesse. Toime pärmseentesse on sõltuvalt liigist kas fungitsiidne (*Malassezia furfur* [vana nimetus: *Pityrosporum orbiculare*]) või fungistaatiline.

Suukaudsel manustamisel kumuleerub ravim nahka, juustesse ja küüntesse fungitsiidsetes kontsentratsioonides ning on seal endiselt sedastatav 15...20 päeva möödudes ravi lõpetamisest.

Terbinafiini kasutatakse naha ja küünte seeninfektsioonide raviks, kui nakkuse põhjustajaks on *Trichophyton* (nt *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* ja *Epidermophyton floccosum*.

Terbinafiini toime mitmetesse pärmseene *Candida* ja *Malassezia* liikidesse on väheefektiivne.

Vastupidiselt lokaalselt manustatavatele terbinafiini preparaatidele ei toimi terbinafiini tabletid *Pityriasis (Tinea) versicolor* puhul.

Ensüüm skvaleenepoksüdaas ei ole seotud P450 süsteemiga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Onühhomükoos

Terbinafiini tablettide efektiivsust onühhomükoosi ravis näitab USA/Kanada platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes (SFD301, SF5 ja SF1508) osalenud varbaküünte või sõrmeküünte infektsioonidega patsientide ravivastus.

48. nädalal (12 nädalat ravi ja 36 nädalat järeljälgimist ravi lõpetamise järel) hinnatud tulemused esimesest varbaküünte uuringust näitasid 70%-l patsientidest mükoloogilist paranemist, mis defineeriti kui samaaegne negatiivse KOH testi ja negatiivse kultuuri esinemine. 59% patsientidest koges efektiivset ravi (mükoloogiline paranemine ja 0% küünte haaratus või uue terve küüne kasv üle 5 mm), 38%-l patsientidest esines mükoloogiline ja kliiniline paranemine (0% küünte haaratus).

Teises varbaküünte dermatofüütse onühhomükoosi uuringus, milles kasvatati ka mittedermatofüüte, näidati sarnast efektiivsust dermatofüütide vastu. Mittedermatofüütide patogeenne roll kasvatamisel koos dermatofüütse onühhomükoosiga ei ole selge. Selle seose kliiniline olulisus ei ole teada.

24. nädalal (6 nädalat ravi ja 18 nädalat järeljälgimist ravi lõpetamise järel) hinnatud sõrmeküünte uuringu tulemused näitasid mükoloogilist paranemist 79%-l patsientidest, efektiivset ravi 75%-l patsientidest ja mükoloogilist paranemist koos kliinilise paranemisega 59%-l patsientidest.

Onühhomükoosi ravi edukuse keskmine aeg esimeses varbaküünte uuringus oli ligikaudu 10 kuud ja sõrmeküünte uuringus 4 kuud. Esimeses varbaküünte uuringus oli patsientidel, keda jälgiti vähemalt 6 kuud pärast kliinilise paranemise saavutamist ja vähemalt 1 aasta pärast terbinafiini ravi lõppu, retsidiivide esinemise määr ligikaudu 15%.

Naha seeninfektsioonid (*tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea pedis*) ja *Candida* perekonna (nt *Candida albicans*) põhjustatud naha pärmseene infektsioonid, mille korral tingituna asukohast, tõsidusest või ulatusest peetakse üldiselt asjakohaseks suukaudset ravi.

Tinea corporis, *tinea cruris*

Terbinafiini tablettide ravi efektiivsust ja ohutust *Tinea corporis*'e ja *cruris*'e korral hinnati kolmes kontrollitud topeltpimedas randomiseeritud mitmekeskuselises uuringus: 5OR (4-nädalane uuring), 6-7OR (4-nädalane uuring) ja 11-21OR (6-nädalane uuring).

Kahes topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (5OR, 6-7OR) hinnati kaks korda ööpäevas manustatava 125 mg terbinafiini efektiivsust *Tinea corporis*'e/*cruris*'e diagnoosiga patsientidel. Uuringus osales kokku 46 terbinafiinirühma randomiseeritud patsienti ja 49 platseeborühma patsienti. Demograafilistes ja anamneesi andmetes ei esinenud rühmade vahel olulisi erinevusi. Negatiivsete mükoloogiliste testide ja kliinilise sümptomaatika vähenemisega näidatud efektiivsust hinnati 4. nädalal ja järelvisiidil. Mükoloogiliseks testiks kasutati otsest mikroskoopiat (seene mütseeli esinemine natiivses preparaadis) ja mütseeli kultiveerimist natiivsest preparaadist (seene kasvu esinemine). Mõlemas uuringus näidati ravi lõpus ja järeljälgimisel väiksemat efektiivsust platseeborühma patsientidel võrreldes suukaudse terbinafiini manustamisega. Uuringus 5OR saavutati ravi lõpus mükoloogiline paranemine ja kliinilise sümptomaatika vähenemine terbinafiini 125 mg annusega kaks korda ööpäevas ravitud patsientidel vastavalt 73% ja 54% ning järeljälgimisel vastavalt 89% ja 62%, võrreldes platseeboga ravitud patsientidega, kus mõlemad olid 0%. Uuringus 6-7OR saavutati ravi lõpus terbinafiini 125 mg annusega kaks korda ööpäevas ravitud patsientidel mükoloogiline paranemine ja kliiniliste sümptomite vähenemine vastavalt 97% ning 89%, platseeboga ravitud patsientidel vastavalt 29% ja 12%. Järeljälgimisel oli terbinafiini 125 mg annusega kaks korda ööpäevas ravitud patsientidel mükoloogiline paranemine ja kliiniliste sümptomite vähenemine vastavalt 97% ning 91%, platseeboga ravitud patsientidel vastavalt 37% ja 21%.

Kolmas 6-nädalane topeltpime randomiseeritud mitmekeskuseline uuring (11-21OR) võrdles kaks korda ööpäevas manustatava terbinafiini 125 mg annuse ning kaks korda ööpäevas manustatava griseofulviini 250 mg annuse efektiivsust ja ohutust. Efektiivsusuuringusse kaasati mõlemasse rühma 126 patsienti. See uuring näitas kaks korda ööpäevas manustatava 125 mg terbinafiini puhul suurt mükoloogilise paranemise määra (ravi lõpus ja järeljälgimisel vastavalt 97% ja 100% patsientidest, griseofulviiniga olid näitajad vastavalt 90% ja 94% patsientidest) ning oluliselt suuremat nähtude ja sümptomite vähenemist terbinafiiniga ravitud rühmas ravi lõpus (93%) ning järeljälgimisel (94%), võrdlusainel olid need näitajad vastavalt 86% ja 87%.

Tinea pedis

Kahes topeltpimedas kontrollitud uuringus võrreldi *Tinea pedis*'e ravis kaks korda ööpäevas 125 mg terbinafiini manustamist platseeboga (39-40OR) ja kaks korda ööpäevas 250 mg griseofulviini manustamisega (20OR). Mõlemasse uuringusse kaasati kroonilise ja korduva haigusega patsiendid. Uuringus 39-40OR teatas 65% terbinafiiniga ravitud patsientidest järeljälgimisel mükoloogilisest paranemisest, samal ajal ei vastanud ükski platseeboga ravitud patsient. Uuringus 20OR oli terbinafiini suure efektiivsusega, järeljälgimisel pärast 6-nädalast ravi paranes 88% patsientidest võrreldes 45% griseofulviini ravi saanud patsientidega. Kui neid patsiente jälgiti, teatasid nad 10 kuu järel 94% paranemismäärast, samas patsientide populatsioonis oli griseofulviini efektiivsus 30%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse manustamise järel imendub terbinafiin hästi (70%). Terbinafiini ühekordne 250 mg annus kutsus esile keskmise maksimaalse plasmakontsentratsiooni 1,3 mikrogrammi/ml 1,5 tundi pärast manustamist. Tasakaalukontsentratsiooni juures (70% tasakaalukontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 28 päevaga) on terbinafiini maksimaalne kontsentratsioon võrreldes üksikannusega keskmiselt 25% suurem ja plasma AUC 2,3 korda suurem. Plasma suurenenud AUC-st saab arvutada ligikaudu 30 tunnise efektiivse poolväärtusaja. Toit mõjutab terbinafiini biosaadavust mõõdukalt (vähem kui 20% suurenemine AUC-s), kuid mitte piisavalt, et oleks vajalik annust muuta.

Jaotumine

Terbinafiin seondub plasmavalkudega olulisel määral (99%). Ravim difundeerub kiiresti läbi naha ja kuhjub lipofiilsesse sarvkihti. Et terbinafiin eritub ka rasuga, saavutatakse selle suur kontsentratsioon karvanääpsudes, juustes ja rasunäärmerikastes nahapiirkondades. On tõendeid, et terbinafiin jaotub ravikuuri esimeste nädalate möödudes ka küüneplaati.

Biotransformatsioon

Terbinafiin metaboliseeritakse kiirelt ja ulatuslikult vähemalt seitsme CYP isoensüümi poolt. Peamiselt osalevad selles CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 ning CYP2C19.

Eritumine

Biotransformatsiooni käigus tekkivatel metaboliitidel seenevastane aktiivsus puudub ning need eritatakse peamiselt uriiniga. Mitme annuse manustamine, millele järgnes täielik vereanalüüs, näitas kolme faasilist eritumist terminaalse poolväärtusajaga ligikaudu 16,5 päeva.

Biosaadavus

Terbinafiini absoluutne biosaadavus terbinafiini tablettidest on esmase maksapassaaži tõttu ligikaudu 50%.

Patsientide eripopulatsioonid

Kliiniliselt olulisi vanusest sõltuvaid muutusi terbinafiini tasakaaluoleku plasmakontsentratsioonides ei ole täheldatud, aga neeru- või maksakahjustuse korral võib eliminatsioon olla aeglustunud.

Ühekordse annuse farmakokineetika uuringud neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens <50 ml/min) või eelneva kuni raske maksakahjustusega patsientidel on näidanud, et terbinafiini kliirens võib olla vähenenud ligikaudu 50%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja koertel tehtud pikaajalistes (kuni aasta) uuringutes ei ilmnenud olulisi toksilisi toimeid kummalgi liigil, kui ravimit annustati suukaudselt kuni 100 mg/kg ööpäevas. Suuremate suukaudsete annuste korral olid potentsiaalseteks sihtorganiteks maks ning tõenäoliselt ka neerud.

Kaks aastat kestnud suukaudse manustamise kartsinogeensuse uuringus hiirtega ei ilmnenud annusega kuni 130 mg/kg (isased) ja 156 mg/kg (emased) ööpäevas ühtki raviga seotud tuumorit või teisi ebatavalisi leide. Kaks aastat kestnud suukaudse manustamise kartsinogeensuse uuringus rottidega suurenes suurima suukaudse annuse – 69 mg/kg ööpäevas (mille puhul ravimi süsteemne kontsentratsioon oli sarnane kliinilise kasutamise korral täheldatuga) – manustamise korral isasloomadel maksakasvaja sagedus. Kasvajate tekkimise mehhanismi ei ole kindlaks tehtud. Selle kliiniline tähtsus ei ole teada. Muutused võivad olla seotud peroksüsoomi proliferatsiooniga ja on näidatud, et need on liigispetsiifilised, kuna kartsinogeensuse uuringutes hiirte, koerte või ahvidega need ei ilmnenud.

Ahvidel läbi viidud terbinafiini suurte annustega uuringutes täheldati suurimate annuste kasutamisel refraktilseid muutusi võrkkestas (mittetoksilise toime piir 50 mg/kg). Neid muutusi on seostatud terbinafiini metaboliidiga silmakoes ning need nähuvad möödusid pärast seda, kui ravimi manustamine lõpetati. Need muutused ei olnud seotud histoloogiliste muutustega.

Standardsetes genotoksilisuse uuringutes *in vitro* ja *in vivo* ei ilmnenud mutageenset ega klastogeenset toimet.

Uuringutes rottide või küülikutega ei ilmnenud soovimatuid toimeid viljakusele või muudele reproduktsiooniga seotud näitajatele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtärklisglükolaat (A-tüüp)
Hüpromelloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Kartulitärklis
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Tabletipurk: hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Blister: hoida blistrid välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (A1/PVC) või polüetüleenist (HDPE) tabletipurgid ja sulgurid (märgistatud turvakleebisega).

Pakendi suurused:

8, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 56, 98 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

461405

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.02.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.08.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

aprill 2019