

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TERMİNUS 250 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Terbinafin HCl 281,250 mg (250 mg terbinafine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 16,000 mg

Laktoz monohidrat 38,750 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli, yuvarlak, düz tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Onikomikozis
- Tinea capitis
- Tinea pedis
- Tinea corporis
- Tinea cruris,

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi süresi endikasyona ve enfeksiyonun şiddetine göre değişir. Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

- Çocuklar:

İki yaşın altındaki (genellikle <12 kg) çocuklarda kullanımıyla ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. 20-40 kg arası çocuklar: Günde tek doz 1/2 tablet TERMİNUS (125 mg) 40 kg'ın üzerindeki çocuklar: Günde tek doz 1 tablet TERMİNUS (250 mg)

- Yetişkinler:

Günde tek doz TERMİNUS 250 mg Tablet verilir.

Deri enfeksiyonlarında tavsiye edilen tedavi süreleri:

Tinea pedis (interdijital, plantar/mokasen tipte): 2-6 hafta

Tinea corporis, cruris: 2-4 hafta

Enfeksiyon belirti ve bulgularının tamamen düzelmesi mikolojik iyileşmenin sağlanmasından sonra birkaç hafta alabilir.

Saç ve kafa derisi enfeksiyonlarında tavsiye edilen tedavi süresi:

Tinea capitis: 4 hafta. Tinea capitis Özellikle çocuklarda görülür.

Onikomikoz: Başarılı tedavi süresi çoğu hastalarda 6 -12 haftadır.

El tırnağı onikomikozu: Çoğu vakada el tırnağı enfeksiyonları için 6 haftalık tedavi yeterlidir.

Ayak tırnağı onikomikozu: Çoğu vakada ayak tırnağı enfeksiyonları için 12 haftalık tedavi yeterlidir. Tırnak büyümesi yavaş olan bazı hastalarda daha uzun tedavi gerekebilir. Optimum klinik etkinliğe, mikolojik iyileşmeden ve tedavinin sonlandırılmasından birkaç ay sonra ulaşılır. Bu durum sağlıklı tırnak büyümesi için gerekli süre ile ilgilidir.

Uygulama şekli:

Tabletler oral yoldan su ile alınır. Tercihen her gün aynı saatte alınmalıdır ve aç veya tok karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği: TERMİNUS Tabletler kronik ya da aktif karaciğer hastalığı bulunan hastalar için önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve Önlemleri).

TERMİNUS Tabletlerin kullanımı böbrek bozukluğu olan hastalarda yeterince araştırılmamıştır; bu nedenle bu popülasyonda önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve Önlemleri ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik Özellikler).

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda kullanımının güvenilirliği kesin olarak kanıtlanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlılarda (65 yaş ve üzeri) farklı dozaj gerektiğine ve yan etkilerin gençlerde görülenlerden farklı olduğuna dair bulgu yoktur. Bu yaş grubunda hastalara TERMİNUS Tablet reçete ederken, önceden mevcut bir karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olabileceği akılda tutulmalıdır (Bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve Önlemleri).

4.3. Kontrendikasyonlar

Terbinafine ve kullanılan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer fonksiyonu

TERMİNUS'un kronik veya aktif karaciğer hastalığı olan hastalarda kullanılması tavsiye edilmemektedir. Daha önceden karaciğer hastalığı olan veya olmayan hastalarda karaciğer toksisitesi meydana gelebilmesi sebebiyle, TERMİNUS tablet reçete edilmeden önce, karaciğer fonksiyon testleri uygulanmalıdır. Bu nedenle 4-6 haftalık

tedaviden sonra karaciğer fonksiyon testlerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme durumunda TERMİNUS hemen bırakılmalıdır. TERMİNUS Tablet ile tedavi edilen hastalarda çok nadir olarak ciddi karaciğer bozukluğu (bazıları fatal sonuçlu ya da karaciğer transplantasyonu gerektiren) bildirilmiştir. Karaciğer yetmezliği vakalarının çoğunda, hastalarda altta yatan ciddi sistemik koşullar saptanmıştır ve TERMİNUS Tablet alınmasıyla karaciğer yetmezliği gelişmesi arasındaki nedensel ilişki kesin değildir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Eğer hastada açıklanamayan inatçı bulantı, anoreksi, yorgunluk, kusma, sağ üst kadranda abdominal ağrı, sanlık, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gibi bulgu ve belirtiler görülürse TERMİNUS tedavisine son verilmeli ve karaciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir.

Dermatolojik etkiler

TERMİNUS Tablet alan hastalarda ciddi cilt reaksiyonları (örn. Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofil ve sistemik semptomlar ile ilaç döküntüsü) çok nadir bildirilmiştir. Eğer ilerleyici cilt döküntüsü olursa TERMİNUS Tablet ile tedavi kesilmelidir.

Pazarlama sonrası dönemde psoriyazis ve kutanöz ve sistemik lupus eritematozus yatkınlığı ve alevlenmesi bildirilmiş olduğundan Terbinafin Önceden psoriyazis veya lupus eritematozusu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hematolojik etkiler

TERMİNUS Tablet ile tedavi edilen hastalarda çok nadir kan diskrazisi (nötropeni, agranülositoz, trombositopeni, pansitopeni) vakaları bildirilmiştir. TERMİNUS Tablet ile tedavi edilen hastalarda oluşan herhangi bir kan diskrazisinin etiyojisi değerlendirilmeli ve TERMİNUS Tablet ile tedavinin bırakılması da dahil olmak üzere ilaç rejiminde olası bir değişiklik hakkında karar verilmelidir.

Böbrek fonksiyonu

Böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 50 ml/dak altında olanlar veya serum kreatinini 300 µmol/L üzerinde olanlar) TERMİNUS Tabletlerin kullanımı yeterince araştırılmamıştır, bu nedenle de Önerilmez (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Diğer ilaçlarla etkileşimler

in vitro ve *in vivo* çalışmalar, terbinafinin CYP2D6 metabolizmasını inhibe ettiğini göstermiştir. Bu nedenle. Özellikle terbinafin ile birlikte trisiklik antidepressanlar, beta blokerler, selektif serotonin geri alım İnhibitörleri (SSRI), antiaritmikler (1A, 1B ve 1C sınıfı içeren) ve B tipi monoamin oksidaz İnhibitörleri gibi başlıca CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçları kullanan hastalar eğer birlikte kullandıktan ilacın tedavi aralığı da darsa takip edilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Retinal ve oküler değişiklik, pansitopeni, nötropeni, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrozis görülmesi durumunda tedaviye son verilmelidir.

TERMİNUS Tablet, laktöz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

TERMİNUS Tablet, her tablette 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin terbinafin üzerindeki etkisi:

Terbinafinin plazma klirensi, metabolizmayı indükleyen ilaçlar tarafından hızlandırılabilir ve sitokrom P450'yi inhibe eden ilaçlar tarafından ,nhibe edilebilir. Bu ilaçların birlikte kullanılması gerektiğinde, TERMİNUS dozajının uygun şekilde ayarlanması gerekebilir.

Aşağıdaki tıbbi ürünler terbinafinin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu artırabilir:

- Simetidin terbinafinin klirensini %30 azaltmıştır.
- Flukonazol hem CYP2C9 hem de CYP3A4 enzimlerinin inhibisyonu ile terbinafinin C_{max} ve EAA değerlerini sırasıyla % 52 ve % 69 artırmıştır. Maruziyette benzer bir artış, ketokonazol ve amiodaron gibi hem CYP2C9 hem de CYP3A4'ü inhibe eden diğer ilaçlar terbinafin ile eşzamanlı olarak kullanıldığında meydana gelebilir.

Aşağıdaki tıbbi ürünler terbinafinin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu azaltabilir:

- Rifampisin terbinafinin klirensini %100 artırmıştır. Terbinafinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi:

Terbinafin aşağıdaki tıbbi ürünlerin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu artırabilir:

- Kafein: Terbinafin intravenöz yoldan uygulanan kafeinin klirensini %21 azaltmıştır.
- Varfarin: Terbinafin varfarinin etkilerini artırabilir.

■ Ağırlıklı olarak CYP2D6 ile metabolize edilen bileşikler: *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar terbinafinin CYP2D6 aracılı metabolizmayı inhibe ettiğini göstermiştir. Bu bulgu, aynı zamanda dar bir terapötik pencereye sahip olan ve Özellikle ağırlıklı olarak CYP2D6 ile metabolize edilen trisiklik antidepressanlar (TCA'lar), 8-blokerler, selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI'lar), anti aritmi ki er (IA, IB ve IC sınıfını içeren) ve B tipi monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO-I'lar) ilaç sınıflarının belirli üyeleri gibi bileşikler için, klinik açıdan anlamlı olabilir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

- Terbinafin desipraminin klirensini %82 azaltmıştır.
- Kapsamlı dekstrometorfan (öksürük giderici ilaç ve CYP2D6 prob substratı) metabolizörleri olarak karakterize edilen sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda, terbinafin idrardaki dekstrometorfan/dekstorfan metabolik oranını ortalama 16 ila 97 kat artırmıştır. Böylece, terbinafin güçlü CYP2D6 metabolizörlerini, zayıf metabolizör durumuna dönüştürebilir.

TERMİNUS ile eşzamanlı olarak kullanılan ve etkileşimlere yol açmayan ya da ihmal edilebilir etkileşimlere yol açan diğer ilaçlarla ilgili bilgiler:

- Sağlıklı gönüllülerde ve *in vitro* koşullarda yapılan çalışmaların bulgularına göre, terbinafin CYP2D6 ile metabolize olanlar hariç olmak üzere (aşağıya bakınız), sitokrom P450 sistemi aracılığıyla metabolize edilen çoğu ilacın (örneğin; terfenadin, triazolam, tolbutamid ya da oral kontraseptifler) klirensini artırma ya da inhibe etme

açısından ihmal edilebilir bir potansiyele sahiptir.

- Terbinafin antipirin ya da dıgoksinin klerensini değiştirmez.
- Terbinafinin flukonazolün farmakokinetiği üzerinde bir etkisi yoktur. Ayrıca terbinafin ve potansiyel olarak eř zamanlı kullanılabilen ilaçlar kotrimoksazol (trimetoprim ve sülfametoksazol), zidovudin veya teofilin arasında klinik açından anlamlı bir etkileşim söz konusu değildir.
- İnsidansları tek başına oral kontraseptif kullanan hastalardaki insidansla aynı sınırlar içinde kalmakla birlikte, oral kontraseptiflerle eř zamanlı olarak LAMİSİL kullanan hastalarda bazı menstrüasyon düzensizliği vakaları bildirilmiştir.

Terbinafin aşağıdaki tıbbi ürünlerin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu azaltabilir:

- Terbinafin siklosporinin klirensini %15 artırmıştır.
- Terbinafin kodein ve tramadolün etkilerini azaltabilir. **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütöl m em iştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütöl m em iştir. Çocuklarda kullanımının güvenilirliği kesin olarak kanıtlanmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi, B'dir.

Çocuk **doğurma** potansiyeli bulunan **kadınlar/Doğum** kontrolü (Kontrasepsiyon)

Oral kontraseptifler ile eşzamanlı olarak TERMİNUS tablet alan hastalarda bazı menstürel düzensizlik vakaları bildirilmiştir; bununla birlikte bu bozuklukların insidansı, tek başına oral kontraseptif alan hastalardaki insidans aralığı içinde kalmıştır,

Gebe kalma potansiyeline sahip kadınlar için Özel Önerileri destekleyecek veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Terbinafin için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri sınırlıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embryonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir, TERMİNUS gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Gebe kadında klinik deneyim sınırlı olduğundan, muhtemel yararlanma beklentisi, muhtemel riskleri geçmediği sürece TERMİNUS gebelik sırasında kullanılmamalıdır,

Laktasyon dönemi

Terbinafin sütle atılır, bu nedenle TERMİNUS tedavisi gören kadınlar emzirmemelidirler.

Üreme yeteneği / Fertilite

İnsan deneyiminden elde edilen bağlantılı bilgiler mevcut değildir. Sıçanlardaki fertilite çalışmaları, fertilite veya üreme performansında olumsuz bulgulara işaret etmemiştir,

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TERMİNUS Tablet ile tedavinin araç ve makine kullanma üzerindeki etkileri üzerine çalışmalar yapılmamıştır.

İstenmeyen bir etki olarak baş dönmesi yaşayan hastalar araç ve makine kullanmaktan kaçınmalıdır,

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar veya pazarlama sonrası dönemden elde edilen advers ilaç reaksiyonları MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmektedir. Her bir sistem organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları sıklığa göre sıralanmaktadır ve en sık reaksiyonlar ilk olarak listelenmektedir. Her bir sıklık gruplaması içinde advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır. Ayrıca, her bir advers ilaç reaksiyonu için ilgili sıklık kategorisi aşağıdaki grupları temel almaktadır (CIOMS III): Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$); izole bildirimler dahildir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi

Çok seyrek: Nötropeni, agranülositoz, trombositopeni, lenfositopeni, pansitopeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaktoid reaksiyonlar (anjyoodemi de içeren), kutanöz ve sistemik lupus eritematozus.

Psikiyatrik hastalıklar Yaygın: Depresyon Yaygın olmayan: Anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı.

Yaygın: Aguzinin* dahil olduğu disguzi*, sersemlik

Yaygın olmayan: Parestezi, hipoestezi.

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozuklukları.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Tinnitus

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Gastrointestinal semptomlar (abdominal şişkinlik, iştah azalması, dispepsi, bulantı, hafif karın ağrısı, İshal)

Hepato-bilier hastalıkları

Seyrek: Karaciğer yetmezliği, hepatit, sarılık, kolestaz, karaciğer enzimlerinde artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Ürtiker, den döküntüsü

Yaygın olmayan: Fotosensivite reaksiyonu

Çok seyrek: Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz, akut jeneralize ekzantemli püstülozis, eritema multiforme, toksik cilt döküntüsü, ekfoliyatif dermatit, büllöz dermatit.

Deride ilerleyici kızarıklık ve döküntü olursa TERMİNUS tedavisine devam edilmemelidir. Psoriasiform döküntüler veya psoriyazisde şiddetlenme

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kas İskelet reaksiyonları (artralji, miyalji)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Yüksek ateş Yaygın: Yorgunluk.

Araştırmalar:

Yaygın olmayan: Kilo azalması**

* İlacın kesilmesinden sonra birkaç hafta içinde ortadan kalkan, aguziyi içeren hipoguzi. Uzayan hipoguzinin görüldüğü münferit vakalar bildirilmiştir.

***Disguziye sekonder olarak kilo kaybı görülmüştür.

Spontan raporlarda ve literatür vakalarındaki advers ilaç reaksiyonları (sıklık bilinmiyor)

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları, spontan vaka raporları ve literatür vakaları aracılığıyla terbinafin ile pazarlama sonrası deneyimden elde edilmiştir. Bu reaksiyonlar belirsiz boyutta bir popülasyondan isteğe bağlı olarak bildirilmiş olduğundan, sıklığın güvenilir bir şekilde tahmin edilmesi mümkün değildir ve dolayısıyla bilinmiyor olarak kategorize edilmiştir. Advers ilaç reaksiyonları MedDRA'daki sistem organ sınıflarına göre listelenmiştir. Her bir sistem organ sınıfı içinde ADR'ler azalan ciddiyete göre sunulmaktadır.

Spontan raporlar ve literatürden elde edilen advers ilaç reaksiyonları (sıklık bilinmiyor)

Bağışıklık sistemi hastalıkları: Anafilaktik reaksiyon serum hastalığı benzeri reaksiyon

Sinir sistemi hastalıkları: Kalıcı anosmi dahil olmak üzere anosmi, hiposmi

Göz hastalıkları: Bulanık görme, görme keskinliğinde azalma

Kulak ve iç kulak hastalıkları: Hipoakuz, duyma bozukluğu

Vasküler hastalıklar: Vaskülit

Gastrointestinal hastalıklar: Pankreatit

Kan ve lenf sistemi bozuklukları: Anemi

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte deri döküntüsü

Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları: Rabdomiyoliz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Grip benzeri hastalık

Araştırmalar: Kanda kreatin fosfokinaz yükselmesi

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, İlacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar, Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bir kaç doz aşımı olgusu (5 g'a kadar) bildirilmiştir, baş ağrısı, bulantı, epigastrik ağrı ve baş dönmesi oluşmuştur. Doz aşımının önerilen tedavisi esas olarak aktif kömür uygulayarak ilacın elminasyonu ve eğer gerekirse, semptomatik destekleyici tedaviden ibarettir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik antifungaller

ATC kodu: D01BA02

Terbinafin, allilamin olup, *Trichophyton* (Ör. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (Ör. *M. canis*), *Epldermophyton floccosum* ve *Candida* cinsi maya (Ör. *C. albicans*) ve *Pityrosporum* gibi deri, saç ve tırnağın fungal patojenlerine karşı geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Düşük konsantrasyonlarda dermatofitlere, küf mantarlarına ve dimorfik mantarlara karşı fungisidal etki gösterir. Maya mantarlarına karşı etkinliği, mantarın türüne göre fungisidal veya fungistatik Özelliğindedir. Terbinafin, mantann sterol biyosentezini erken dönemde spesifik olarak engeller. Bu durum ergosterol yetmezliğine ve İntrasellüler skualen birikimine yol açarak, mantar hücrenin ölümü ile sonuçlanır. Terbinafin, mantar hücre membranında skualen epoksidaz enzimi inhibisyonu yolu ile etki gösterir. Skualen epoksidaz enziminin sitokrom P450 sistemi ile bir bağlantısı yoktur.

İlaç oral olarak verildiğinde, terbinafin deri, saç ve tırnaklarda fungisidal aktivite oluşturacak düzeyde birikir.

Klinik çalışmalar

Onikomikoz:

Terbinafin Tabletin onikomikoz tedavisindeki etkililiği, ayak tırnağı ve/veya el tırnağı enfeksiyonları olan hastalarda yürütülen, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

12 haftalık tedavinin ardından 36 haftalık takip sonrası değerlendirilen ayak tırnağı onikomikozu çalışmasında hastaların %70'inde eşzamanlı olarak negatif KOH ve negatif kültür görülmesi İle tanımlanan mikolojik iyileşme gözlenmiştir. Hastaların %59'unda tedavi etkili olmuştur (mikolojik iyileşmenin yanı sıra %0 tırnak tutulumu veya >5 mm yeni etkilenmemiş tırnak büyümesi); hastaların %38'inde mikolojik iyileşmeye ek olarak klinik iyileşme (%0 tırnak tutulumu) gözlenmiştir.

6 haftalık tedavinin ardından 18 haftalık takip sonrası değerlendirilen el tırnağı onikomikozu çalışmasından elde edilen sonuçlar, hastaların %79'unda mikolojik iyileşme görüldüğünü, hastaların %75'inde tedavinin etkili olduğunu ve %59'unda mikolojik ve klinik iyileşme sağlandığını göstermiştir.

Onikomikoz için tedavi başarısına kadar geçen ortalama süre, ayak tırnağı çalışmasında yaklaşık 10 ay ve el tırnağı çalışmasında 4 ay olarak belirlenmiştir. Ayak tırnağı çalışmasında, klinik iyileşme sağlandıktan en az altı ay

ve Terbinafin tedavisi tamamlandıktan en az bir yıl sonra değerlendirilen hastalarda klinik nüks oranı yaklaşık %15 olarak belirlenmiştir.

Tinea capitis (Saç mantarı):

Üç karşılaştırmalı etkililik çalışmasında %97'den fazlası çocuk olan toplam 117 hastaya oral Terbinafin (günde bir defa 62.5 - 250 mg) verilmiştir. 4 hafta boyunca Terbinafin veya 8 hafta boyunca griseofulvin günde bir defa akşam Öğünü sonrası uygulanmıştır. Negatif mikoloji testleri ve semptomlarda azalma şeklinde tanımlanan etkililik, 8. haftada ve takip muayenesinde (İlk iki çalışmada 12. haftada ve üçüncü çalışmada 24. haftada) değerlendirilmiştir. Üç çalışmada Terbinafin verilen hastaların sırasıyla %85, %88 ve %72'sinde takipte negatif mikoloji test sonuçları elde edilmiştir, griseofulvin için bu oranlar %73, %89 ve %69 bulunmuştur. Griseofulvin verilen hastaların %66, %74 ve %59'una kıyasla Terbinafin ile tedavi edilen hastaların %82, %78 ve %69'unda tedavi etkili (negatif mikoloji ve belirti ve bulguların hiç olmaması veya hafif şiddette olması) bulunmuştur. İlk çalışmadaki farkın Terbinafin lehine istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Trichophyton türüne bağlı Tinea capitis enfeksiyonu olan çocuklarda yürütülen 12 haftalık, randomize, çift kör, paralel gruplu çalışmada; 2 ve 4 haftalık Terbinafin tablet tedavisinin yeterli etkililiğe sahip olduğu gösterilmiştir. *Microrosporum* türüne bağlı Tinea capitis olan hastalarda (>4 yaş) yürütülen 16 haftalık, randomize, aktif kontrollü (açık etiketli griseofulvin), paralel gruplu ve çok merkezli bir çalışmada Terbinafin tablet 6, 8, 10, 12 hafta süreyle çift kör olarak günde bir kez vücut ağırlığına göre: <20 kg: 62.5 mg, 20 - 40 kg: 125 mg, >40 kg: 250 mg dozunda uygulanmıştır. Tedavi süresi grupları arasında tam iyileşme oranları açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ve 6 haftalık tedavi iyi bir tolerablite ve uyum düzeyiyle yüksek bir tam iyileşme oranı (% 62) sağlamıştır. Hem *Trichophyton* hem de *Microrosporum* çalışmasında Terbinafin oldukça iyi tolere edilmiştir. Bu sonuçlar, Terbinafinin griseofulvinle uygulanan standart tedaviye kıyasla *Trichophyton* türünün neden olduğu T. capitiste tedavi süresini 6-8 haftadan sadece 2-4 haftaya düşürdüğünü göstermektedir.

Tinea capitisli hastalarda gerçekleştirilen faz II klinik çalışmalarda, 588 çocuk için bildirilen advers olayların genellikle hafif şiddetli olduğu, nispeten seyrek görüldüğü ve çoğunlukla tedaviyle aralarında kesin olmayan bir ilişki olduğu belirlenmiştir, SGPT düzeylerinde artışa dair 11 ve tat kaybına dair 1 rapor alınmıştır. Diğer olaylar arasında hafif şiddetli gastrointestinal semptomlar veya deri semptomları ve interküran enfeksiyonları olduğunu gösteren laboratuvar bulguları yer almaktadır.

Oral tedavinin enfeksiyonun yeri, şiddeti ve boyutu nedeniyle genel olarak uygun kabul edildiği, deride görülen mantar enfeksiyonları (tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis) ve Candida türünün (örneğin Candida albicans) neden olduğu maya enfeksiyonları:

İkisi 4 haftalık plasebo kontrollü, biri 6 haftalık aktif kontrollü (griseofulvin 250 mg) üç çalışmada günde iki defa 125 mg Terbinafin Tinea corporis/cruris tedavisinde plasebo ve griseofulvine kıyasla istatistiksel olarak daha üstün bir etkililik (negatif mikoloji testleri ve klinik semptomlarda azalma) göstermiştir.

Çift kör, plasebo kontrollü ve 4 haftalık bir çalışmada, günde iki defa Terbinafin 125 mg kutanöz kandidiyazisi olan hastalarda plaseboyla karşılaştırılmıştır. Terbinafin kolundaki hastaların %29'u ve plasebo kolundaki hastaların % 17'si tedavi sonunda mikolojik iyileşme sergilemiş ve Terbinafin ile tedavi edilen hastaların % 67'sinde takibin sonunda negatif mikolojik sonuçlar elde edilmiştir. Yukarıdaki yanıt oranları göz önünde bulundurulduğunda, 2 hafta Terbinafin tedavisi için minimum süre olmalıdır ve hastaların yaklaşık yarısında iyileşme için 3-4 haftalık tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır.

Biri plasebo, diğeri aktif (günde 2 kez 250 mg griseofulvin) kontrollü iki çift kör çalışmada Tinea pedis tedavisinde günde iki defa Terbinafin 125 mg'ın etkililiği değerlendirilmiştir. Terbinafin alan hastaların %65'i takipte mikolojik iyileşme bildirirken, plaseboyla tedavi edilen hastaların hiçbirisi tedaviye yanıt vermemiştir. Diğer çalışmada, Terbinafinin 6 haftalık tedavi sonrasında takipte Terbinafin griseofulvinden daha etkili (sırasıyla % 45 ve %38) bulunmuştur. 10 ay sonraki gözlemlerde Terbinafin ve griseofulvin alanlarda sırasıyla %94 ve %30'luk iyileşme bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral uygulamayı takiben terbinafin iyi emilir (>%70) 250 mg terbinafin tekli oral doz uygulamadan sonraki 1.5 saat içinde 1.3 mikrogram/mL'lik bir ortalama doruk plazma konsantrasyonuna yol açmıştır. Kararlı durumda (%70 kararlı duruma yaklaşık 28 gün içinde ulaşılmıştır) tekli doza kıyasla terbinafinin doruk konsantrasyonu ortalama %25 daha yüksektir ve plazma EAA 2.3 kat artış göstermiştir.

Terbinafinin biyoyararlanımı besinlerden orta düzeyde etkilenmektedir (EAA'da %20'den daha düşük bir artış); fakat bu düzey doz ayarlamalarını gerektirecek kadar yüksek değildir.

Dağılım:

Terbinafin plazma proteinlerine güçlü olarak bağlanır (%99). Deriye hızla diffüze olup lipofilik stratum corneumda birikir. Terbinafin ayrıca yağ bezlenenden de salınır, böylelikle kıl folikülünün deri, saç ve yağdan zengin deri bölgelerinde yüksek konsantrasyonlar oluşturur. Ayrıca terbinafinin tedavinin ilk birkaç haftasından itibaren tımak yatağına dağılıma Özelliği de vardır.

Biyotransformasyon:

Terbinafin, CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 ve CYP2C19 başta olmak üzere en az 7 CYP izoenzimi tarafından hızla ve büyük oranda metabolize edilir.

Eliminasyon:

Plazma EAA'sındaki artıştan efektif yarı-ömür ~3C saat olarak hesaplanmaktadır. Çoklu doz uygulaması ve bunu takiben uzatılmış kan örnekleme, yaklaşık 16.5 günlük bir terminal yarı-ömür ile birlikte bir trifazik eliminasyona işaret etmiştir.

Biyoyararlanım:

İlk geçiş metabolizmasının bir sonucu olarak terbinafinin tablet formundan mutlak biyoyararlanımı yaklaşık

%50'dir.

Hastalardaki karakteristik Özellikler

Gerivatrik :

Terbinafinin kararlı durum plazma konsantrasyonlarında yaş ile bağlantılı farmakokinetik değişiklikler gözlenmemiştir.

Pedivatrik:

Çocuklarda kullanımının güvenilirliği kesin olarak kanıtlanmamıştır.

İki yaşın üzerindeki çocuklarda terbinafin tabletin iyi tolere edildiği gözlenmiştir.

Böbrek -Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda terbinafinin yüksek kan düzeylerine çıkması ile sonuçlanan eliminasyon yavaşlaması olabilir.

Daha Önceden karaciğer hastalığı bulunan veya böbrek fonksiyonları bozuk olan (kreatinin klirensi < 50 mL/dak) hastalarda yapılan tek doz farmakokinetik çalışmalar terbinafin tabletlerin klirensinin yaklaşık %50 oranında azalabildiğini göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçan ve köpeklerde uzun süreli yapılan çalışmalarda (1 yıla kadar) günde 100 mg/kg a kadar oral dozlara kadar hiç bir belirgin toksik etkiye rastlanmamıştır. Yüksek oral dozlarda, karaciğer ve de büyük bir olasılıkla böbrekler potansiyel hedef organlar olarak tanımlanmıştır.

Farelerde yapılan 2 yıllık karsinogenisite çalışmasında, günde 130 (erkek) ve 156 (dişi) mg/kg a kadar dozlarda bu uygulamalara bağlı olarak hiç bir neoplastik veya diğer anormal bulguya rastlanılmamıştır, Sıçanlarda yapılan 2 yıllık oral karsinogenisite çalışmasında, en yüksek 69 mg/kg dozda erkelerde karaciğer tümörlerinde artış gözlenmiştir. Fare veya diğer çalışmalardaki fare, köpek veya maymunlarda karsinogenisite görülmediğinden bu peroksizom proliferasyonu ile ilişkili olabilen değişikliklerin türe spesifik olduğu gösterilmiştir.

Maymunlarda yapılan yüksek doz çalışmalarında, yüksek dozlarda (toksik olmayan etkili düzey 50 mg/kg) retina refraktif bozukluklar gözlenmiştir, Oküler dokuda terbinafin metaboliti varlığına bağlı olan bu bozukluklar ilaç kesildikten sonra ortadan kalkmıştır,

Juvenil sıçanlarda yapılan 8 haftalık bir oral çalışmada 100 mg/kg/gün'e yakın bir dozun toksik olmayan etki düzeyi (no-toxic effect level: NTEL) olduğu görülmüş olup tek bulgu hafif artmış karaciğer ağırlığı olmuştur; olgunlaşma dönemindeki köpeklerde ise 7100 mg/kg/gün ile (çocuklardakinin yaklaşık 13x (erkek) ve 6x (dişi) katı EAA değerleri), bazı hayvanlardaki konvülsiyon atakları da dahil merkezi sinir sistemi (MSS) bozukluğu bulguları gözlenmiştir. Erişkin sıçan ya da maymunlara intravenöz terbinafin uygulamasıyla yüksek maruziyet sağlandığında da benzer bulgular gözlenmiştir.

Standart *in vitro* ve *in vivo* genotoksikite test serisinde mutajenik veya klastojenik potansiyel belirtisi görülmemiştir. Sıçan ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda fertiliteye veya diğer üreme parametreleriyle ilişkili hiç bir advers etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Aerosil 200 Magnezyum stearat Hidroksi propil metil selüloz Sodyum nişasta glikolat Mikrokrystalin selüloz Laktöz monohidrat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC-PE-PVdC/Alüminyum folyo blisterde 14 ve 28 adet tablet içeren blister ambalaj.

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliğine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Adresi : Ç.O.S.B. Karaağaç Mah. Atatürk Cad.

No:36 Kapaklı / TEKİRDAĞ Tel: 0 282 999 16 00

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

235/9

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.09.2011

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ 28.04.2014