

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MYCOCUR 250 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Terbinafin HCl 281,25 mg (250 mg terbinafine eşdeğer miktarda)

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum 11,7 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

MYCOCUR tabletler beyaz renkli, yuvarlak ve tek çentikli tabletlerdir.

Çentiğin amacı, yutmak için tabletin kırılmasını kolaylaştırmak ve gerektiğinde tabletlerin eşit dozlara bölünmesini sağlamaktır.

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;

Yetişkinler:

Günde tek doz MYCOCUR 250 mg tablet verilir.

Çocuklar:

İki yaştan altındaki (genellikle <12 kg) çocuklarda kullanımıyla ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır.

20-40 kg arası çocuklar: Günde tek doz 1/2 tablet MYCOCUR (125 mg)

40 kg'ın üzerindeki çocuklar: Günde tek doz 1 tablet MYCOCUR (250 mg)

Deri enfeksiyonlarında:

Tavsiye edilen tedavi süreleri:

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

Tinea corporis: 4 hafta

Tinea 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:

Çoğu hasta için tedavi süresi 6 hafta ve 3 ay arasındadır. El tırnağı enfeksiyonu, başparmak harici ayak tırnağı enfeksiyonu olan hastalarda veya daha genç hastalarda 3 aydan kısa tedavi periyotları öngörülebilir. Ayak tırnağı enfeksiyonlarının tedavisinde, 3 ay genellikle yeterli olmakla birlikte az sayıda hasta 6 ay ya da daha uzun tedaviye ihtiyaç duyabilir. Tedavinin ilk haftalarında yetersiz tırnak uzaması daha uzun tedavinin gerekli olduğu hastaların belirlenmesini sağlayabilir.

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği: MYCOCUR tabletler kronik ya da aktif karaciğer hastalığı bulunan hastalar için kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4).

Böbrek yetmezliği: MYCOCUR tabletlerin kullanımı böbrek bozukluğu olan hastalarda yeterince araştırılmamıştır; bu nedenle bu popülasyonda önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon: Terbinafin 250 mg Tablet Pazarlama Sonrası Sürveyans çalışmasına dahil edilen 314 hastayı içeren, çocuklarda oral terbinafin ile güvenlik deneyimine ilişkin bir inceleme, çocuklarda advers olay profilinin yetişkinlerde görülene benzer olduğunu göstermiştir. Yetişkin popülasyonunda görülene kıyasla yeni, olağandışı veya daha şiddetli reaksiyonlara dair kanıta rastlanmamıştır. İki yaşın altındaki (genellikle <12 kg) çocuklarda kullanımıyla ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon: Yaşlılarda (65 yaş ve üzeri) farklı dozaj gerektiğine ve yan etkilerin gençlerde görülenlerden farklı olduğuna dair bulgu yoktur. Bu yaş grubunda hastalara MYCOCUR tablet reçete ederken, önceden mevcut bir karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olabileceği akılda tutulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

Terbinafine ve kullanılan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık, kronik veya aktif karaciğer hastalığı, emzirme.

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 mL/dak)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer fonksiyonu

MYCOCUR'ün kronik veya aktif karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir. Karaciğer toksisitesi, daha önceden karaciğer hastalığı olan veya olmayan hastalarda meydana gelebilmesi sebebiyle, MYCOCUR tablet reçete edilmeden önce, karaciğer fonksiyon testleri uygulanmalıdır. Bu nedenle karaciğer fonksiyon testlerinin (4-6 haftalık tedaviden sonra) periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme durumunda MYCOCUR hemen bırakılmalıdır. MYCOCUR tabletlerle 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 bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.8). Eğer hastada prurit, açıklanamayan inatçı bulantı, iştah azalması, yorgunluk, kusma, sağ üst kadranda abdominal ağrı, sarılık, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gibi karaciğer disfonksiyon bulgu ve belirtiler görülürse MYCOCUR tedavisine son verilmeli ve karaciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir.

Dermatolojik etkiler

Terbinafin tabletleri alan hastalarda ciddi cilt reaksiyonları (örneğin Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ile ilaç döküntüsü ve sistemik semptomlar) çok nadir bildirilmiştir. Eğer ilerleyici cilt döküntüsü oluşursa MYCOCUR tabletleriyle tedavi kesilmelidir.

Terbinafin, daha önce psöriyazisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır, çünkü çok nadir psöriyazis alevlenmesi vakaları bildirilmiştir.

Hematolojik etkiler

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

Böbrek fonksiyonu

Böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 50 mL/dak altında olanlar veya serum kreatinini 300 mikromol/L üzerinde olanlar) Terbinafin tabletlerin kullanımı yeterince araştırılmamıştır, bu nedenle de önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

Diğer

Terbinafin 250 mg tablet, çok nadir olarak lupus eritematöz vakaları bildirildiğinden lupus eritematöz görülen hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Terbinafin, önceden mevcut sedef hastalığı (psoriasis) veya lupus eritematozus olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır pazarlama sonrası raporlarda sedef hastalığı veya kutanöz/sistemik lupus eritematozusun ortaya çıkması veya kötüleşmesi bildirilmiştir.

Sodyum

Bu ilaç her bir tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin terbinafin üzerindeki etkisi:

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

Aşağıdaki tıbbi ürünler terbinafinin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu arttırabilir: Simetidin terbinafinin klerensini %30 azaltmıştır.

Flukonazol hem CYP2C9 hem de CYP3A4 enzimlerinin inhibisyonu ile terbinafinin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %52 ve %69 arttırmıştır. 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 klerensini %100 arttırmıştır.

Terbinafinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi:

Terbinafin aşağıdaki tıbbi ürünlerin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu artırabilir:

Kafein:

Terbinafin intravenöz yoldan uygulanan kafeinin klerensini %19 azaltmıştır.

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), β -blokerler, selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI'lar), antiaritmikler (1A, 1B ve 1C 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).

Terbinafin desipraminin klerensini %82 azaltmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

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 arttırmıştır. Böylece, terbinafin güçlü CYP2D6 metabolizörlerini, zayıf metabolizör durumuna dönüştürebilir.

MYCOCUR ile eş zamanlı 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) klerensini artırma ya da inhibe etme açısından ihmal edilebilir bir potansiyele sahiptir.

Terbinafin antipirin ya da digoksinin klerensini değiştirmez.

Terbinafinin flukonazolün farmakokinetiği üzerinde bir etkisi yoktur. Ayrıca terbinafin ve potansiyel olarak eş zamanlı kullanılabilen ilaçlar kotrimoksazol (trimetoprim ve sülfametoksazol), zidovudin veya teofilin arasında klinik açıdan anlamlı bir etkileşim söz konusu değildir.

İnsidansları tek başına oral kontraseptif kullanan hastalardaki insidansla aynı sınırlar içinde kalmakla birlikte, oral kontraseptiflerle eş zamanlı olarak terbinafin kullanan hastalarda bazı menstrüasyon düzensizliği vakaları bildirilmiştir.

Terbinafin aşağıdaki tıbbi ürünlerin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu azaltabilir: Terbinafin siklosporinin klerensini %15 arttırmıştır.

Terbinafini varfarin ile eşzamanlı olarak kullanan hastalarda nadir olarak INR'de ve/veya protrombin zamanında değişiklik vakaları bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

İki yaşın altındaki (genellikle <12 kg) çocuklarda kullanımıyla ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Oral kontraseptifler ile eşzamanlı olarak terbinafin tablet alan hastalarda bazı menstrüel 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 / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

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

Laktasyon dönemi

Terbinafin sütle atılır, bu nedenle MYCOCUR tablet 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

MYCOCUR tabletlerle 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Nötropeni, agranülositoz, trombositopeni.

Bilinmiyor: Anemi, pansitopeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anaflaktik reaksiyonlar (anjiyoödem de içeren), kutanöz ve sistemik lupus eritematozus.

Bilinmiyor: Anaflaktik reaksiyon, serum hastalığı benzeri reaksiyon.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah azalması

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Depresif semptomlar ve anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Aguzinin* de dahil olduğu disguzi*.

*İlacın bırakılmasından sonra genellikle birkaç hafta içinde düzelen aguziyi de içeren hipoguzi. İzole uzun süreli hipoguzi vakaları bildirilmiştir.

Seyrek: Parestezi, hipoestezi, baş dönmesi.

Bilinmiyor: Kalıcı da olabilen anosmi, hiposmi.

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Görme bozuklukları, bulanık görme, görme keskinliğinde azalma.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Çok seyrek: Vertigo.

Bilinmiyor: Hipoakuzi, duymada bozulma, tinnitus.

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Vaskülit.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Gastrointestinal semptomlar (abdominal şişkinlik, dispepsi, bulantı, karın ağrısı, ishal)

Bilinmiyor: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Hepatik yetmezlik, artmış hepatik enzimler, sarılık, kolestaz ve hepatit dahil, ciddi hepatik fonksiyon bozukluğu vakaları. Hepatik fonksiyon bozukluğu gelişirse, MYCOCUR ile tedavi bırakılmalıdır (ayrıca bkz., Bölüm 4.4). Çok nadir olarak ciddi karaciğer yetmezliği vakaları bildirilmiştir (bazıları ölümcül sonuca sahip ya da karaciğer nakli gerektiren). Karaciğer yetmezliği vakalarının çoğunda hastalar ciddi altta yatan sistemik rahatsızlıklara sahip olup, terbinafin alımı ile nedensel ilişki belirsizdir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Ürtiker, deri döküntüsü

Çok seyrek: Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme, eksfoliyatif dermatit, büllöz dermatit, toksik cilt erüpsiyonu.

Fotodermatoz, fotosensitivite alerjik reaksiyonlar ve polimorfik ışık erüpsiyonu (döküntüsü). Alopesi.

Deride ilerleyici kızarıklık ve döküntü olursa MYCOCUR tedavisine devam edilmemelidir.

Bilinmiyor: Psoriasiform erüpsiyonlar veya psoriyaziste şiddetlenme, ciddi cilt reaksiyonları (ör. Akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP)).

Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç döküntüsü.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kas iskelet reaksiyonları (artralji, miyalji)

Bilinmiyor: Rabdomiyoliz.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Halsizlik.

Bilinmiyor: Yorgunluk, grip benzeri hastalık, ateş.

Araştırmalar:

Yaygın olmayan: Kilo azalması**

**Disguziye sekonder olarak kilo kaybı.

Bilinmiyor: Kan kreatin fosfokinaz artışı.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'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

Birkaç doz aşımı olgusu (5 g'a kadar) bildirilmiştir, baş ağrısı, bulantı, üst abdominal ağrı ve baş dönmesi oluşmuştur. Doz aşımının önerilen tedavisi esas olarak aktif kömür uygulayarak

ilacın eliminasyonu 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* (örneğin *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (örneğin *M. canis*), *Epidermophyton floccosum* ve *Candida* cinsi maya (örneğin *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 fungusidal etki gösterir. Maya mantarlarına karşı etkinliği, mantarın türüne göre fungusidal veya fungustatik özelliktedir.

Terbinafin, mantarın sterol biyosentezini erken dönemde spesifik olarak engeller. Bu durum ergosterol yetmezliğine ve intrasellüler skualen birikimine yol açarak, mantar hücresinin 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 fungusidal aktivite oluşturacak düzeyde birikir. Tedavi durdurulduktan 15 ila 20 gün sonra hala mevcut olabilir.

Onikomikoz (Tırnak Mantarı)

Terbinafin tabletlerinin onikomikoz tedavisindeki etkinliği, üç ABD/Kanada plasebo kontrollü klinik çalışmaya (SFD301, SF5 ve SF1508) katılan ayak tırnağı ve/veya el tırnağı enfeksiyonu olan hastaların yanıtlarıyla gösterilmiştir. İlk ayak tırnağı çalışmasının sonuçları, 48. haftada (12 haftalık tedavi ve tedavi tamamlandıktan sonra 36 haftalık takip) değerlendirildiğinde, mikolojik kür (negatif KOH ve negatif kültürün eşzamanlı olarak görülmesi) oranının %70 olduğunu göstermiştir. Hastaların %59'u etkili tedavi (mikolojik kür ve %0 tırnak tutulumu veya >5 mm yeni etkilenmemiş tırnak büyümesi) yaşamış; %38'i ise mikolojik kür ve klinik kür (%0 tırnak tutulumu) göstermiştir.

Dermatofitik onikomikozun bir diğer ayak tırnağı çalışmasında, dermatofitlere karşı benzer etkinlik gösterilmiştir. Dermatofitik onikomikoz varlığında kültürlenen non-dermatofitlerin patojenik rolü henüz belirlenmemiştir. Bu ilişkinin klinik önemi bilinmemektedir.

El tırnağı çalışmasının sonuçları, 24. haftada (6 haftalık tedavi ve tedavi tamamlandıktan sonra 18 haftalık takip) değerlendirildiğinde, hastaların %79'unda mikolojik kür, %75'inde etkili tedavi ve %59'unda mikolojik kür ile klinik kür sağlandığını göstermiştir.

Onikomikoz için tedavi başarısına ulaşma süresi, ilk ayak tırnağı çalışmasında yaklaşık 10 ay, el tırnağı çalışmasında ise 4 ay olmuştur. İlk ayak tırnağı çalışmasında, klinik kür sağlandıktan en az altı ay ve terbinafin tedavisi tamamlandıktan en az bir yıl sonra değerlendirilen hastalarda klinik nüks oranı yaklaşık %15 olmuştur.

Derideki mantar enfeksiyonları (*Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis*) ve *Candida* cinsinin (örn. *Candida albicans*) neden olduğu derideki maya enfeksiyonları; enfeksiyonun yeri, şiddeti veya yaygınlığı nedeniyle genellikle oral tedavinin uygun olduğu düşünülmektedir.

Tinea corporis, Tinea cruris

Üç kontrollü, çift kör, randomize, çok merkezli çalışma (5OR - 4 haftalık çalışma, 6-7OR - 4 haftalık çalışma ve 11-21OR - 6 haftalık çalışma), Tinea corporis ve cruris tedavisinde terbinafin tabletlerinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmiştir.

İki çift kör, plasebo kontrollü çalışma (5OR, 6-7OR), Tinea corporis/cruris tanısı konmuş hastalarda terbinafin 125 mg b.i.d.'nin etkinliğini değerlendirmiştir. Çalışmalarda toplam 46 hasta terbinafine, 49 hasta ise plaseboya randomize edilmiştir. Gruplar arasında demografik ve anamnez verileri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Etkinlik, negatif mikoloji testleri ve klinik semptomatolojide azalma ile değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da, plasebo ile tedavi edilen hastalarda minimal etkinlik gösterilirken, oral terbinafinin tedavi sonunda ve takipte etkinliği belirgin şekilde daha yüksekti.

Üçüncü çalışma (11-21OR), 6 haftalık, çift kör, randomize, çok merkezli bir çalışma olup, terbinafin 125 mg b.i.d. ile griseofulvin 250 mg b.i.d.'nin etkinliğini ve güvenliğini karşılaştırmıştır. Her grupta 126 hasta etkinlik analizine dahil edilmiştir. Bu çalışma, terbinafin ile tedavi edilen grupta yüksek mikolojik kür oranı, belirgin semptom azalması ve tedavi sonunda %93-94 genel etkinlik oranı göstermiştir. Bu oran, griseofulvin ile tedavi edilen grupta %86-87 olarak bulunmuştur.

Tinea pedis

İki çift kör, kontrollü çalışma, terbinafin 125 mg b.i.d.'yi plasebo (39-40OR) ve griseofulvin 250 mg b.i.d. (20OR) ile karşılaştırmıştır. Her iki çalışmada da kronik, tekrarlayan hastalığı olan hastalar dahil edilmiştir. 39-40OR çalışmasında, terbinafin kullanan hastaların %65'i takipte mikolojik kür bildirmiş, plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise yanıt alınmamıştır. 20OR çalışmasında, terbinafinin 6 haftalık tedavi sonrası %88 kür oranı ile oldukça etkili olduğu, griseofulvin kullanan hastalarda ise bu oranın %45 olduğu gösterilmiştir. Bu hastalar 10 ay sonra gözlemlendiğinde, terbinafin grubunda %94 kür oranı, griseofulvin grubunda ise %30 etkinlik oranı 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. Emilim yarı ömrü 0,8 saattir. 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. Plazma EAA'sındaki artıştan yaklaşık 30 saatlik bir etkili yarı ömür hesaplanabilir.

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 bezlerinden de salgınır, böylelikle kıl foliküllerinde, saç ve yağdan zengin deri bölgelerinde yüksek konsantrasyonlar oluşturur. Ayrıca terbinafinin tedavinin ilk birkaç haftasından itibaren tırnak yatağına dağılma 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.

Biyotransformasyon, başlıca idrarla atılan, anti-fungal aktiviteye sahip olmayan metabolitlerle sonuçlanır.

Eliminasyon:

Plazma EAA'sındaki artıştan efektif yarı ömür ~30 saat olarak hesaplanmaktadır. Farmakokinetikte klinik açıdan ilgili yaşa bağımlı değişiklikler gözlenmemekle birlikte eliminasyon hızı renal veya hepatik bozukluğu olan hastalarda azalarak, daha yüksek kan terbinafin düzeyleri ile sonuçlanabilir.

Biyoyararlanım:

İlk geçiş metabolizmasının bir sonucu olarak terbinafinin, terbinafin tabletlerden mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %50'dir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Çoklu doz uygulamasını takiben uzun süreli kan örnekleme sonucunda yaklaşık 16,5 günlük terminal yarı ömre sahip üç fazlı bir eliminasyon ortaya çıkmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik:

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

Pediyatrik:

İki yaşın altındaki (genellikle <12 kg) çocuklarda kullanımıyla ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır.

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 klerensi <50 mL/dak) hastalarda yapılan tek doz farmakokinetik çalışmalar terbinafin tabletlerin klerensinin 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 hiçbir belirgin toksik etkiye rastlanmamıştır. Yüksek oral dozlarda, karaciğer ve de büyük bir olasılıkla böbrekler potansiyel hedef organlar olarak tanımlanmıştır.

Farelerde yapılan 2 yıllık karsinogenesis çalışmasında, günde 130 (erkek) ve 156 (dişi) mg/kg'a kadar dozlarda bu uygulamalara bağlı olarak hiçbir neoplastik veya diğer anormal bulguya rastlanılmamıştır. Sıçanlarda yapılan 2 yıllık oral karsinogenesis çalışmasında, en yüksek 69 mg/kg dozda erkeklerde karaciğer tümörlerinde artış gözlenmiştir. Fare veya diğer çalışmalarda fare, köpek veya maymunlarda karsinogenesis 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) retinada refraktif bozukluklar gözlenmiştir. Oküler dokuda terbinafin metaboliti varlığına bağlı olan bu bozukluklar ilaç kesildikten sonra ortadan kalkmıştır. Bu bozukluklar histolojik değişiklikler ile ilişkili değildir.

Genç sıçanlarda yapılan 8 haftalık oral çalışmada, toksik etki göstermeyen doz seviyesi (NTEL) yaklaşık 100 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir ve tek bulgu, karaciğer ağırlıklarında hafif artış olmuştur. Olgunlaşma dönemindeki köpeklerde ise ≥ 100 mg/kg/gün (EAA değerleri yavru hayvanlardaki değerlere kıyasla erkeklerde yaklaşık 13 kat, dişilerde yaklaşık 6 kat daha yüksek) dozlarda santral sinir sistemi (SSS) bozukluğuna işaret eden bulgular, bireysel hayvanlarda tekil konvülsiyon atakları dahil olmak üzere gözlenmiştir. Benzer bulgular, terbinafinin erişkin sıçanlara veya maymunlara intravenöz uygulanmasıyla yüksek sistemik maruziyetlerde de gözlenmiştir.

Standart *in vitro* ve *in vivo* genotoksisite test serisinde mutajenik veya klastojenik potansiyel belirtisi görülmemiştir.

Sıçan ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda fertiliteye veya diğer üreme parametreleriyle ile ilişkili hiçbir advers etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropilmetil selüloz 15 cp
Kroskarmelloz sodyum
Mikrokristalin selüloz PH 101
Mikrokristalin selüloz PH 102
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PE/PVDC/Al blister
14 veya 28 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 Atık Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkları Kontrol Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.
İnkılap Mah., Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
Ümraniye 34768 İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00

8. RUHSAT NUMARASI

207/52

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.02.2012
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ