

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LAMİNOX 250 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler :

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

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 44,85 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

LAMİNOX tabletler beyaz veya sarımsı, bir yüzü çentikli yuvarlak 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;

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 LAMİNOX (125 mg)

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

Yetişkinler:

Günde tek doz LAMİNOX 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 süreyle tedavi gerekebilir. Optimum klinik etkililiğe mikolojik iyileşmeden ve tedavinin sonlandırılmasından birkaç ay sonra ulaşılır. Bu durum sağlıklı tırnak büyümesi için gerekli süre ile ilgilidir.

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: LAMİNOX tabletler kronik ya da aktif karaciğer hastalığı bulunan hastalar için önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

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

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda kullanımının güvenliliği kesin olarak kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon: Yaşlılarda (65 yaş ve üzeri) farklı dozaj gerektiğine ve yan etkilerin gençlerde görülenlerden farklı olduğuna dair bulgu yoktur. Bu yaş grubunda hastalara LAMİNOX 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.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer fonksiyonu

LAMİNOX tabletleri, kronik veya aktif karaciğer hastalığı olan hastalar için kontrendikedir. LAMİNOX tabletleri reçete etmeden önce, karaciğer fonksiyon testi yapılmalı ve önceden var olan herhangi bir karaciğer hastalığı değerlendirilmelidir.

Karaciğer toksisitesi, daha önceden karaciğer hastalığı olan veya olmayan hastalarda meydana gelebilmesi sebebiyle karaciğer fonksiyon testlerinin (4-6 haftalık tedaviden sonra) periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme durumunda LAMİNOX hemen bırakılmalıdır.

LAMİNOX tabletlerle tedavi edilen hastalarda çok nadir olarak ciddi karaciğer fonksiyon 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 4.8).

LAMİNOX tabletleri reçete edilen hastalar, kaşıntı, açıklanamayan sürekli mide bulantısı, iştah azalması, iştahsızlık, sarılık, kusma, yorgunluk, sağ üst karın ağrısı, koyu renkli idrar veya soluk renkli dışkı gibi karaciğer fonksiyon bozukluğuna işaret eden herhangi bir belirti veya semptomu derhal bildirmeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Bu semptomları gösteren hastalarda oral terbinafin kullanımı kesilmeli ve hastanın karaciğer fonksiyonları derhal değerlendirilmelidir.

Dermatolojik etkiler

LAMİNOX 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 LAMİNOX tabletleriyle tedavi kesilmelidir.

Terbinafin, daha önce psoriyazisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır, çünkü çok seyrek olarak psöriyazis alevlenmesi vakaları bildirilmiştir.

Hematolojik etkiler

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

Böbrek fonksiyonu

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

Diğer

Terbinafin 250 mg tablet ile çok seyrek olarak olarak lupus eritematozus vakaları bildirildiğinden lupus eritematozus görülen hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; 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, LAMİNOX dozajının uygun şekilde ayarlanması gerekebilir.

Aşağıdaki tıbbi ürünler terbinafinin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu artırabilir:

Simetidin terbinafinin klerensini %30 azaltmıştır.

Flukonazol hem CYP2C9 hem de CYP3A4 enzimlerinin inhibisyonu ile terbinafinin Cmaks ve EAA değerlerini sırasıyla %52 ve %69 artırmıştır. Ketokonazol ve amiodaron gibi hem CYP2C9 hem de CYP3A4'ü inhibe eden diğer ilaçlar, terbinafin ile eş zamanlı olarak uygulandığında da benzer bir maruziyet artışı meydana gelebilir.

Aşağıdaki tıbbi ürünler terbinafinin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu azaltabilir:

Rifampisin terbinafinin klerensini %100 artırmıştır.

Terbinafinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi:

Terbinafin aşağıdaki tıbbi ürünlerin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu artırabilir:

Kafein:

Terbinafin intravenöz yoldan uygulanan kafeinin klerensini %21 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 antidepresanlar (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-İ'ler) ilaç sınıflarının belirli üyeleri gibi bileşikler için, klinik açıdan anlamlı olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Terbinafin desipraminin klerensini %82 azaltmıştır

Kapsamlı dekstrometorfan (öksürük giderici ilaç ve CYP2D6 prob substratı) metabolizörleri olarak karakterize edilen sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda, terbinafin idrardaki dekstrometorfan/dekstrorfan metabolik oranını ortalama 16 ila 97 kat artırmıştır. Böylece, terbinafin güçlü CYP2D6 metabolizörlerini (genotip), zayıf metabolizör durumuna dönüştürebilir (fenotip).

LAMİNOX 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) 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 LAMİNOX kullanan hastalarda bazı menstrüasyon düzensizliği (ara kanama, lekelenme ve düzensiz adet döngüsü) vakaları bildirilmiştir.

Terbinafin aşağıdaki tıbbi ürünlerin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu azaltabilir:

Terbinafin siklosporinin klerensini %15 artırmıştır.

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Oral kontraseptifler ile eşzamanlı olarak LAMİNOX 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 LAMİNOX gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Terbinafin sütle atılır. Emziren anneler LAMİNOX tablet kullanmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan fetal toksisite ve fertilite çalışmaları, herhangi bir olumsuz etki olmadığını göstermektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LAMİNOX 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

Yan etkiler genellikle hafif ila orta şiddette ve geçicidir. 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 ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); 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: Anafilaktoid reaksiyonlar (anjiyoödem de içeren), kutanöz ve sistemik lupus eritematozus

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyonlar, 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 (doygunluk hissi, abdominal şişkinlik, iştah azalması, 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, LAMİNOX ile tedavi bırakılmalıdır (ayrıca bkz. Bölüm 4.4). Çok seyrek olarak şiddetli 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, LAMİNOX 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, toksik cilt döküntüsü, ekzfoliyatif dermatit, büllöz dermatit.

Fotosensitivite reaksiyonları

Alopesi

Deride ilerleyici kızarıklık ve döküntü olursa LAMİNOX tedavisine devam edilmemelidir.

Bilinmiyor: Psoriyaziform 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 (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

Birkaç 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 eliminasyonu ve eğer gerekirse, semptomatik destekleyici tedaviden ibarettir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Dermatolojik kullanım için antifungaller

ATC kodu: D01BA02

Terbinafin, allilamin olup, fungal patojenlere 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 fungostatik 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 deride fungusidal etki oluşturacak seviyede birikir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral uygulamayı takiben terbinafin iyi emilir (>%70) ve ilk geçiş metabolizmasının bir sonucu olarak terbinafinin LAMİNOX tabletlerden mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %50'dir. 250 mg terbinafin tekli oral doz uygulamadan sonraki 1,5 saat içinde 1,3 mikrogram/mL'lik bir ortalama doruk plazma konsantrasyonuna yol açmıştır. Çoklu doz uygulaması ve bunu takiben uzatılmış kan örnekleme, yaklaşık 16,5 günlük bir terminal yarı ömür ile birlikte bir trifazik eliminasyona işaret etmiştir. 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 efektif yarı ömür ~30 saat olarak hesaplanmaktadır. 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 korneumda birikir. Terbinafin ayrıca yağ bezlerinden de salınır, böylelikle kıl foliküllerinde, saç ve yağdan zengin deri bölgelerinde yüksek konsantrasyonlar oluşturur. Ayrıca terbinafinin tedavinin ilk birkaç haftasından itibaren tırnak yatağına dağıldığına dair kanıtlar da 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:

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.

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

Böbrek-Karaciğer Yetmezliği:

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.

Daha önceden karaciğer hastalığı bulunan veya böbrek fonksiyonları bozuk olan (kreatinin klerensi <50 mL/dak.) hastalarda yapılan tek doz farmakokinetik çalışmalar terbinafinin 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 oral 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. Peroksizom proliferasyonu ile ilişkili olabilecek değişikliklerin türlere özgü olduğu gösterilmiştir, çünkü bu değişiklikler farelerde, köpeklerde veya maymunlarda yapılan kanserojenite çalışmasında görülmemiştir.

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.

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kollidon Silikondioksit
Magnezyum Stearat
Sodyum Nişasta Glikolat
Hidroksipropilmetil Selüloz
Mikrokristalin Selüloz
Deiyonize Su

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

Al/PVC –PE- PVDC 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Orbis Pharma İlaç ve Kimya Kozmetik Medikal San. Tic. Ltd. Şti.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Poligon Cad.
Buyaka 2 Sitesi 3 Blok No: 8C/1
Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2025/381

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.08.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ