

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİKODAY 500 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Terbinafin HCl 562,6 mg (500 mg Terbinafin'e eşdeğer).

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz, oblong, bikonveks, bir yüzeyi çentikli tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Onikomikozis
- Tinea capitis
- Tinea pedis
- Tinea corporis
- Tinea cruris
- Subkütan mantar enfeksiyonları
 - Kromoblastomikoz (*Fonsecaea pedrosoi*, *Cladophialophora carrionii*, *Phialophora verrucosa*, *Rhinocladiella aquaspera*, *Exophiala dermatitidis*, *Cladophialophora yegresii*, *Fonsecaea monophora* kaynaklı)
 - Sporotrikoz (*Sporothrix xhenckii* kaynaklı)
 - Fungal miçetoma (*Madurella mycetomatis*, *Madurella grisea*, *Pyrenochaeta*, *Exophiala*, *Leptosphaeria*, *Curvularia*, *Pseudallescheria*, *Acremonium*, *Fusarium* türleri kaynaklı)
- Leishmaniasis tedavisinde endikedir

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;

- Deri enfeksiyonlarında:
Erişkinlerde günde tek doz 250 mg (1/2 tablet) verilir.

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.

• Deri altı (subkütan) mantar enfeksiyonlarının tedavisinde:

Tavsiye edilen dozlar ve tedavi süreleri

- Kromblastomikoz: 250-1000 mg/gün, 6-12 ay.
- Sporotrikoz: 250-1000 mg/gün, 3-6 ay.
- Fungal miçetoma: 250-500 mg/gün, 18 ay.

• Leishmaniasis tedavisinde:

4 hafta süreyle 250 mg/gün veya 500 mg/gün terbinafin uygulanması önerilir.

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

MİKODAY kronik ya da aktif karaciğer hastalığı bulunan hastalar için önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği

MİKODAY kullanımını böbrek bozukluğu olan hastalarda yeterince araştırılmamıştır; bu nedenle bu popülasyonda önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

MİKODAY'ın pediyatrik popülasyonda kullanımını önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda farklı dozaj gerektiğine ve yan etkilerin gençlerde görülenlerden farklı olduğuna dair bulgu yoktur. Bu yaş grubunda hastalara MİKODAY 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.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer fonksiyonu

MİKODAY kronik veya aktif karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir. Karaciğer toksisitesi, daha önceden karaciğer hastalığı olan veya olmayan hastalarda meydana gelebilmesi sebebiyle, MİKODAY 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 MİKODAY hemen bırakılmalıdır. Terbinafine 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 (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8). Eğer hastada prurit, açıklanamayan inatçı bulantı, iştah azalması, anoreksi, yorgunluk, kusma, sağ üst kadranda abdominal ağrı, sarılık, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma gibi karaciğer disfonksiyon bulgu ve belirtileri görülürse MİKODAY tedavisine son verilmeli ve karaciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir.

Dermatolojik etkiler

Terbinafine alan hastalarda ciddi cilt reaksiyonları (örn. Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ile ilaç döküntüsü ve sistemik semptomlar) çok nadir bildirilmiştir. Eğer ilerleyici cilt döküntüsü oluşursa MİKODAY ile tedavi kesilmelidir.

Terbinafine, daha önce psoriyazisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır çünkü çok nadir psoriyazis alevlenmesi vakaları bildirilmiştir.

Hematolojik etkiler

Terbinafine ile tedavi edilen hastalarda çok nadir kan diskrazisi (nötropeni, agranülositoz,

trombositopeni, pansitopeni) vakaları bildirilmiştir. MİKODAY ile tedavi edilen hastalarda oluşan herhangi bir kan diskrazisinin etiyojisi değerlendirilmeli ve MİKODAY 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 mikro mol/L üzerinde olanlar) terbinafin kullanımı yeterince araştırılmamıştır, bu nedenle de önerilmez (Bkz. Bölüm 5.2).

Diğer

Terbinafinle çok nadir olarak lupus eritematöz vakaları bildirildiğinden lupus eritematöz görülen hastalarda MİKODAY dikkatle kullanılmalıdır.

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 inhibe edilebilir.

Bu ilaçların birlikte kullanılması gerektiğinde, MİKODAY dozajının uygun şekilde ayarlanması gerekebilir.

Aşağıdaki tıbbi ürünler terbinafinin etkisini ya da plazma konsantrasyonunu arttırabilir:

Simetidin terbinafinin klirensini %30 azaltmıştır.

Flukonazol hem CYP2C9 hem de CYP3A4 enzimlerinin inhibisyonu ile terbinafinin Cmax 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 arttırabilir:

Kafein:

Terbinafin intravenöz yoldan uygulanan kafeinin klirensini %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 klirensini %82 azaltmıştır (Bkz. Bölüm 4.4.).

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

Terbinafin 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 digoksinin klirensini 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 klirensini %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: Pediyatrik popülasyona ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir. Çocuklarda kullanımının güvenliliği kesin olarak kanıtlanmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Oral kontraseptifler ile eşzamanlı olarak terbinafin 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 MİKODAY gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Terbinafin sütle atılır, bu nedenle oral yolla MİKODAY 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

Terbinafin ile tedavinin araç ve makine kullanma üzerindeki etkileri üzerine çalışmalar yapılmamıştır. İstenmeyen bir etki olarak baş dönmesi yaşayan hastalar araç ve makine kullanmaktan kaçınılmalıdır.

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 ($\geq 1/100$ 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: Anafilaktik reaksiyonlar (anjioödem de içeren), kutanöz ve sistemik lupus eritematozus.

Bilinmiyor: Anafilaktik 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.

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, MİKODAY 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, ekfoliyatif dermatit, büllöz dermatit, toksik cilt erüpsiyonu.

Fotosensitivite reaksiyonları.

Alopesi.

Deride ilerleyici kızarıklık ve döküntü olursa MİKODAY tedavisine devam edilmemelidir.

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

Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç döküntüsü.

Kas-iskelet bozukluklar, 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: D01B A02

Terbinafin, allilamin olup, Trichophyton (ör. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), Microsporum (ör. *M. canis*), *Epidermophyton 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 fungusidal etki gösterir. Maya mantarlarına karşı etkinliği, mantarın türüne göre fungusidal veya fungostatik özelliğindedir.

Terbinafin, mantarın sterol biyosentezini erken dönemde spesifik olarak engeller. Bu durum ergosterol yetmezliğine ve intrasellüler skualen birikimine yol açarak, mantar hücrelerinin 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, deri, saç ve tırnaklarda fungusidal aktivite oluşturacak düzeyde birikir

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel 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 bezlerinden de salınır, 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 mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %50'dir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik:

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

Pediyatrik:

Çocuklarda kullanımının güvenliliği kesin olarak kanıtlanmamıştır.

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 terbinafinin 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 karsinogenesis 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 karsinogenesis çalışmasında, en yüksek 69 mg/kg dozda erkeklerde karaciğer tümörlerinde artış gözlenmiştir. Fare veya diğer çalışmalardaki 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) retina 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* genotoksikite test serisinde mutajenik veya klastojenik potansiyel belirtisi görülmemiştir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin Selüloz

Sodyum Nişasta Glikolat

Povidon K25

Kolloidal Silikon Dioksit

Magnezyum Stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

14 ve 28 tablet PVC /Alüminyum blister ambalaj ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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 Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler/İSTANBUL

Tel: 0850 201 23 23

Fax: 0212 481 61 11

E-posta: info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

247/15

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.12.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ